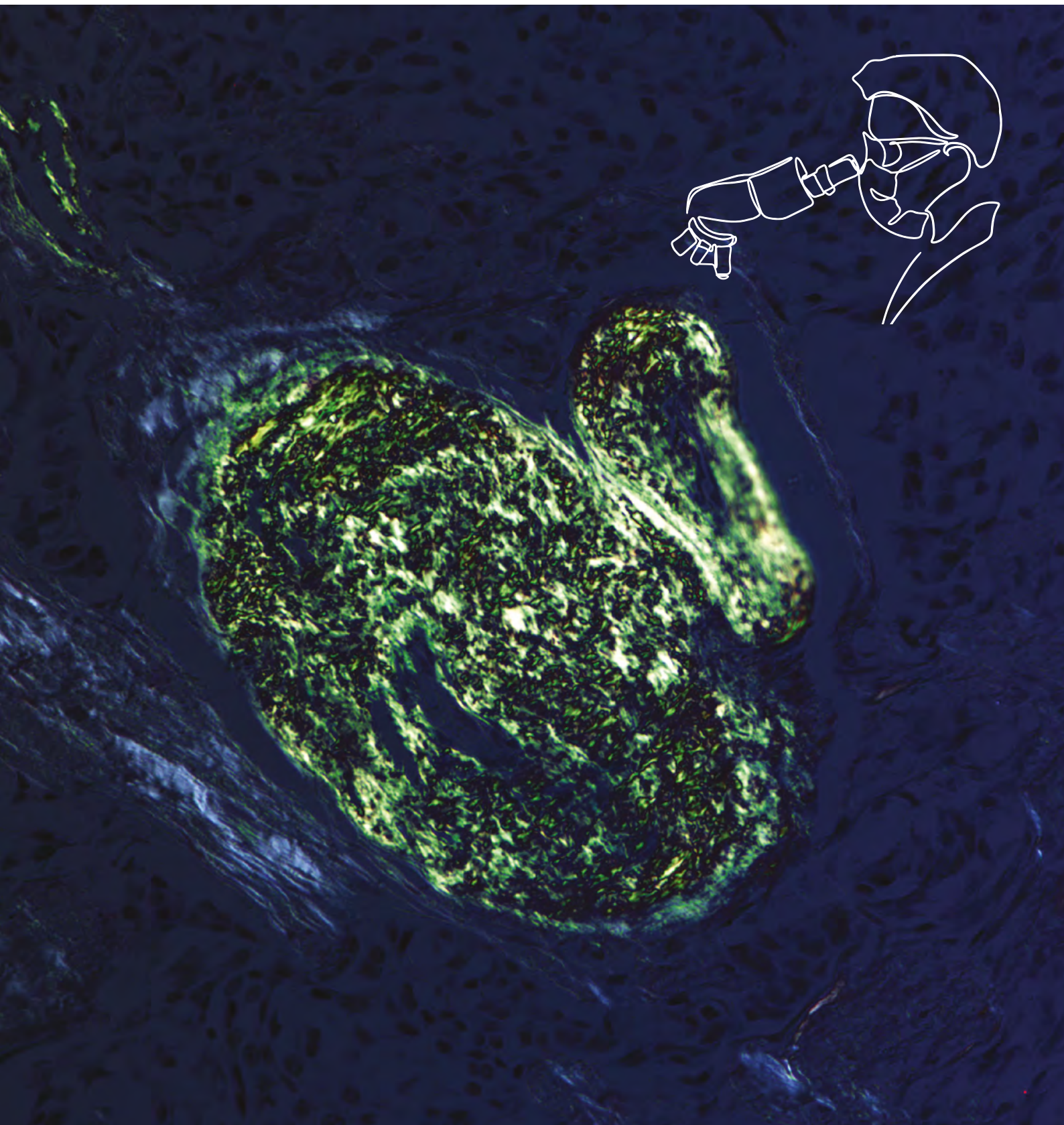




LABOR AKTUELL

ročník 25 | číslo 1 | rok 2021

Časopis pro klienty Roche Diagnostics v České a Slovenské republice



Vážení čtenáři,

moje babička byla drobná energická žena, která zažila první republiku, byla vychovaná v penzionu pro mladé dámy, skvěle hrála tenis a lyžovala. Za války zakusila nálet tzv. kotlářů na vlak, v němž z venkova vezla v košíku husu, a opakované bombardování kolínské Draslovky, nedaleko které tehdy s rodiči bydlela. Lidé, které dobře znala, zmizeli v koncentracích. Vyprávěla mi, jak žhnula obloha, když hořely Drážďany. Majetek rodiny se vypařil při měnových reformách v padesátých letech. V srpnu 1968 přišla tragicky o sotva dospělou dceru a současně dorazily sovětské tanky osvobodit nás od záblesků na lepší časy. Přes to všechno byla babička veselá a nezlomná, a i když byla velice neohrožená a dobrodružné povahy, dožila se požehnaného věku 95 let. Já se narodila v době normalizace. Ve školce jsme malovali rudý únor, třebaže venku padal bezesporu bílý sníh. Možná i proto mne neudivovalo, když mi často babička tvrdila, že vše zlé je pro něco dobré. Nevím, kde po svých životních zkušenostech brala tu odvahu tvrdit něco tak evidentně nesmyslného. Důvodem byla asi potřeba vyslovit povzbuzení a odhodlání k překonání nepřízné osudu. Věřím, že to bylo to, co ji provedlo životem plným nezávislého, nesmyslného utrpení bez ztráty bytostné víry v život.

Co by tomu tady teď řekla? Nikdy nebyla nemocná a jakožto velký otužilec plavala pravidelně do svých 85. narozenin od dubna do listopadu v řece Sázavě. Doma neustále větrala, takže jsem dětství strávila ve svetrech a s nuddí u nosu v průvanu, zatímco ona cupitala zásadně s krátkými rukávy a šátečkem na krku. Nevěřila na to, že existuje něco jako rýma nebo chřipka, natož alergie. Jedinou rakovinu brala vážně, snad jen proto, že postupně umořila většinu jejích vrstevníků, známých a přátel.

Toto číslo LA je věnováno právě rakovině, konkrétně tématu karcinomu plic, který bohužel patří mezi onemocnění s nejhorší prognózou a mírou přežití. Je to hlavně kvůli tomu, že je diagnostikován mnohdy v pokročilých stadiích, kdy je již repertoár léčebných opatření velmi zúžený. Přesto,

anebo právě proto, je diagnostice věnována velká pozornost – vynat se ve schématech a logické návaznosti různých diagnostických disciplín nemusí být vůbec snadné. I v oblasti léčby registrujeme neustálý pokrok. Personalizované péči, která je jedinou reálnou možností úspěšné terapie, napomáhá i software umožňující nejen efektivnější sběr podkladů pro práci mezioborových konzilií, ale také například vyhledání klinických studií ke stejnému typu malignity. To vše přináší příslib stále lepších výsledků postiženým a jejich blízkým.


















Už je to rok, co nás koronavirus zahnal do kouta, a bohužel stále píšeme další křížky na česká náměstí. Neveselá doba se projevuje i likvidací krámků a drobných provozoven, které nemají z čeho dlouhodobě splácet nájem. Ulice sice nejsou tak pusté jako loni, ale lidé, které potkávám, mají shrbená záda a plachý výraz. Snad i proto jsem se zcela nechala unést při nákupu pestrých květin a s nevyсловným potěšením divoce osázela široké truhlíky za oknem. Řekla jsem si, že mi nejenom zpestří výhled z okna bytu, kde trávím mnohem více času, než bych chtěla, ale také potěší oko kolemjdoucích, pátrající po něčem jednoznačně veselém a svěžím. Fialová střídá červenou, růžová zase oranžovou. Žluté narcisy tvoří křoví modrým hyacintům, na které se tlačí pestré petrkličce a macešky. Nad uskupením nižších vrstev se vznešeně tyčí nádherné plné květy pryskyřníků. Květiny sice již několikrát zcela zasypal sníh, ale zdají se být až neskutečně urputné a plné houževnatého odhodlání čelit nepřízni počasí. Jsem jim za to moc vděčná – vykouzli mi úsměv, jen se na ně podívám. I tomu mne naučila babička, která by letos slavila stovku. Kromě lásky ke kytičkám si uměla dopřát a opravdu si bez výčitek užívat. Její rukou přímo na chodníku před krámkem podávaný slaná rohlík se šunkou od kosti rovnou do pusy byla neskutečná slast pro všechny smysly.

Přeji Vám dostatek odhodlání a vytrvalosti v překonávání každodenních i dlouhodobých těžkostí. A nezapomeňte na sebe – zahrňte se tím, co Vám přináší radost, a nedejte se!

S pozdravem

Kateřina Málková, šéfredaktorka časopisu



	KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY	4
	Plicní karcinom a význam multidisciplinárního týmu <i>MUDr. Markéta Černovská</i>	7
	(R)evoluce v přístupu a léčbě pacientů s karcinomem plic <i>MUDr. Ivana Nosková</i>	12
	Portfolio Roche produktů IVD pro karcinom plic <i>redakční příspěvek</i>	16
	Digitální patologie Roche <i>redakční příspěvek</i>	18
	Foundation Medicine <i>Ing. Thomas Poláček</i>	21
	Jak NAVIFY a technologie mohou pomoci onkologickému pacientovi během pandemie COVID-19 <i>Ing. Jaroslav Vohánka, Ph.D.</i>	23
	Jak najít vhodného účastníka klinického hodnocení <i>Mgr. Hana Blahynková</i>	26
	Chladicí čepice pro redukci výskytu chemoterapií indukované alopecie <i>Ing. Veronika Cibulová</i>	28
	Glykovaný hemoglobin v klinické praxi 2020 <i>prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.</i>	32
	ZKUŠENOSTI Z LABORATOŘÍ	32
	Výsledky zkušební analýzy přístroje cobas z 480 <i>doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc., Ing. Jan Kuderna</i>	35
	INOVACE KOLEM NÁS	37
	Rozšíření portfolia klinickochemických metod – metody NGAL, kalprotektin, volné lehké řetězce kappa (κ) a lambda (λ), α 1-mikroglobulin <i>RNDr. Dana Sichertová, Ph.D.</i>	37
	Roche Diagnostics přechází na IVDR – stav v únoru 2021 <i>Jana Týnská</i>	38
	UDÁLOSTI VE ZKRATCE	42
	Reportáž z moderované diskuse Kardio Trio – IA2020 <i>MUDr. Tereza Rádl</i>	43
	Projekt Discover Personalized Healthcare <i>Mgr. Pavel Vondrys</i>	45
	PŘEDSTAVUJEME...	45
	Nové funkce portálu DiaLog <i>Ing. Mgr. Barbora Motlová</i>	45
	NOVINKY NA MOJEMEDICINA.CZ	47
	COVID speciál, komiks o precizní onkologii a neuromyelitis optica – objevte novinky na portále mojemedicina.cz <i>Mgr. Veronika Bačová</i>	47
	Z KUCHYNĚ ROCHE	47
	Jaro v kuchyni: bramborový salát s lososem <i>Ing. Mgr. Barbora Motlová</i>	



Plicní karcinom je značně heterogenní onemocnění. Plicní karcinomy velmi zjednodušeně dělíme podle biologického chování, histologického typu a subtypu. Pro praxi má stále ještě význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (20–25 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 75–80 %), neboť z jejich rozdílných biologických vlastností vyplývá i rozdílný přístup k léčbě.

Plicní karcinom a význam multidisciplinárního týmu

MUDr. MARKÉTA ČERNOVSKÁ

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Onkologická ambulance

Morfologická diagnostika je stěžejním bodem v diagnostice plicního karcinomu, protože od morfolgie se odvíjí další vyšetření i způsob léčby nádoru. Klasifikace plicních karcinomů (zejména nemalobuněčných) prodělala v posledních letech významné změny v důsledku rozšíření morfologické diagnostiky spolu s rozvojem imunohistochemie a nových poznatků v oblasti molekulární patogeneze nádorů. S tím souvisí i rozsáhlý vývoj nových léčiv, která zasahují do signálních drah karcinogeneze (cílená léčba) či přímo ovlivňují protinádorovou imunitu pacienta (imunoterapie). Tyto nové léky dávají nemocným větší šanci na delší přežití a lepší kvalitu života.

Stále náročnější diagnostika a léčba plicního karcinomu vyžadují správné rozhodnutí o neoptimálnějším způsobu terapie. Návrh léčby by měl být výsledkem diskuse členů multidisciplinárního týmu (MDT). V těchto týmech bývá zastoupen hrudní chirurg, radiolog, pneumolog, klinický onkolog, radioterapeut, patolog a případně i psycholog, sociální pracovník atd. Při léčbě se uplatňuje princip personalizované terapie (léčby šité na míru pacienta, anglicky *tailored therapy*), která zohledňuje konkrétní specifika nádorového onemocnění i nemocného. Nádory stejného histologického typu se na molekulární úrovni často liší, což ovlivňuje zejména u pokročilých stadií onemocnění volbu terapie. Vyšetřování různých

molekulárních biomarkerů se tak stalo nedílnou součástí diagnostického postupu plicního karcinomu, protože má prognostickou či prediktivní hodnotu. Léčba šitá na míru pacienta zlepšuje léčebné výsledky a zvyšuje bezpečnost léčby.

Pro diagnostiku plicního karcinomu je potřeba zkušený pneumolog, broncholog, radiolog, patolog a hrudní chirurg. Zásadní pro volbu terapie je správné stanovení rozsahu onemocnění, tj. určení stadia onemocnění I–IV (tzv. staging podle klasifikace TNM*, *Classification of Malignant Tumours*). V praxi se v současné době používá 8. vydání z roku 2017 (česká verze – 2018). Plicní karcinom bývá bohužel často diagnostikován až v pokročilém stadiu. Pouze zhruba 20 % nemocných má onemocnění diagnostikováno ve stadiu, kdy může být indikován radikální chirurgický výkon a pacient má šanci na trvalé či dlouhodobé vyléčení. Právě posouzení operability je zásadním úkolem onkologických týmů.

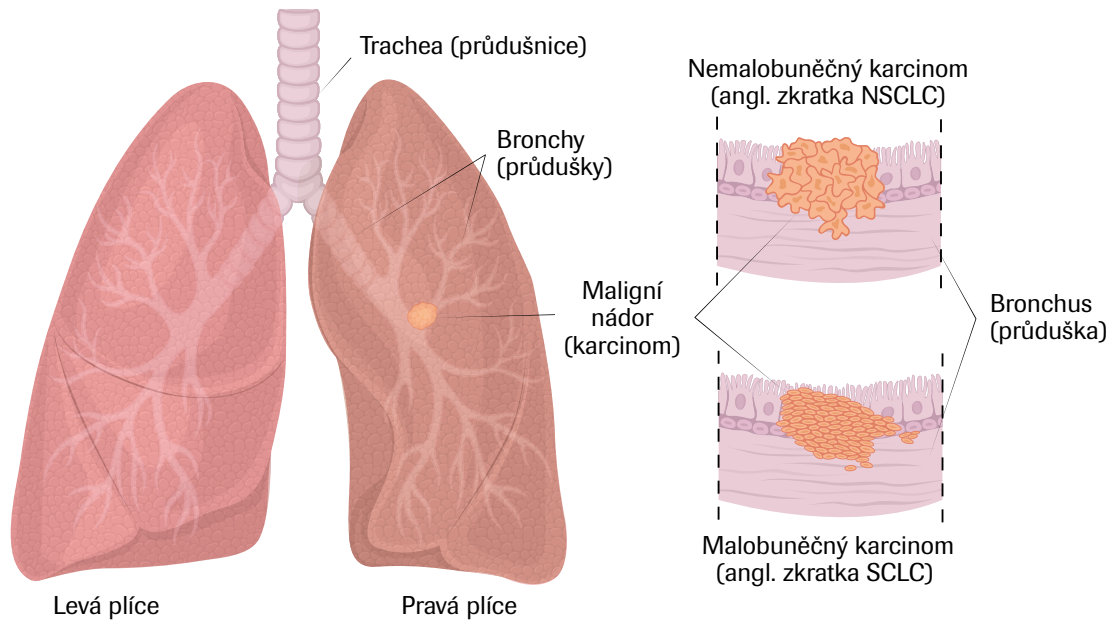
Nejlepší prognózu mají pacienti, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu (stadium I–IIIA) a byla provedena radikální resekce plicního laloku. Před operací je nutné přesně posoudit stadium nádoru (tzn. vyloučit vzdálené metastázy a posoudit rozsah postižení hilových a mediastinálních uzlin). Pokud je tumor dle provedených vyšetření operabilní, musí se určit maximální možný rozsah resekce plicní tkáně (atypická resekce, lobektomie, pneumonektomie) a posoudit operabilita pacienta (komorbidita, výsledky spirometrického či spiroergometrického vyšetření atd.). Výsledkem MDT by měl být závěr, zda je nádor potencionálně radikálně resekalibilní a pacient je schopen operaci podstoupit s přiměřenými riziky.



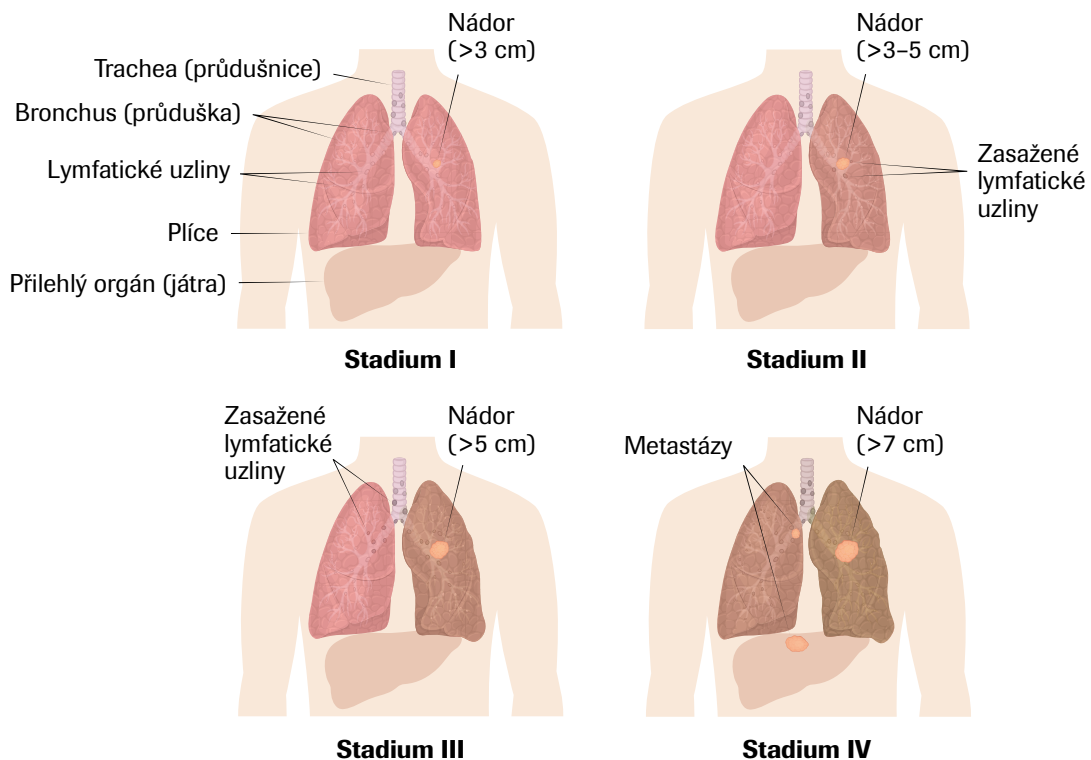
Bronchoskopie je dominující metodou k získání vzorku tkáně nádoru. Bronchoskopicky je ověřeno zhruba 65 % plicních karcinomů. Komplexní bronchologie představuje nejen flexibilní bronchoskopii, ale i intervenční bronchologii s použitím rigidní bronchoskopie zvláště pro vyšetření lymfatických uzlin. Asi třetina nádorů není dosažitelná běžnou

bronchoskopií, zde se pak mohou uplatnit různé navigační systémy jako skiaskopie, radiální ultrazvuk (EBUS) či CT navigace. Cílem diagnostické bronchoskopie je získat materiál na cytologické (cytoblok), histologické a molekulárně genetické vyšetření nádoru. Komplexní bronchologická diagnostika je zajišťována jen ve specializovaných centrech, kam

by měl být pacient odeslán. Pokud není bronchoskopie výtěžná (často periferní léze), je možné indikovat transparietální punkci, exstirpaci metastázy či chirurgický výkon k mikromorfologickému ověření nádoru. Součástí histologického vyšetření je i molekulárně genetické vyšetření nádoru. Panel vyšetřených biomarkerů se liší podle typu nádoru.



▲ Karcinom plic – Histologické typy karcinomu



▲ Karcinom plic – 4 stadia onemocnění



U plicních nemalobuněčných karcinomů se dle histologického subtypu standardně vyšetřují mutace genu EGFR, ALK, ROS 1 a exprese PD-L1. V onkologických centrech toto probíhá automaticky. Pro indikaci cílené léčby a imunoterapie je znalost těchto prediktivních markerů nutná už od první linie léčby. Testování prediktivních faktorů se v ČR provádí v síti referenčních laboratoří. Vyšetření mutací EGFR a ALK u pokročilých nemalobuněčných plicních adenokarcinomů, adenoskvamózních karcinomů a nádorů bez bližší specifikace (NOS) se provádí reflexně v době stanovení diagnózy, mutace ROS 1 se vyšetřuje na vyžádání lékaře. Mutace EGFR, ALK, ROS 1 jsou prokázány u zhruba 15 % nemalobuněčných plicních karcinomů a pro indikaci cílené terapie (tyrozinkinázové inhibitory) je průkaz přítomnosti mutace nutný, neboť mutace genů EGFR, ALK, ROS 1 jsou

pozitivním prediktorem účinnosti cílené léčby už od první linie léčby. Vyšetření exprese PD-L1 z histologického vzorku či cytobloku se nyní provádí u všech nemalobuněčných plicních karcinomů. Pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 % mohou dostávat imunoterapii od první linie léčby. Cílená léčba a imunoterapie jsou v současnosti používány především pro pokročilá stadia plicního karcinomu (III.–IV. stadium). Morfologická diagnostika plicního karcinomu je v současné době složitá a vyžaduje zkušeného patologa. V centrech bývá diagnostika většinou rychlejší. Výsledek histologického a molekulárně genetického vyšetření bývá zhruba do 7–10 dnů, někdy i dříve.

Nezbytnou součástí týmu je nejen klinický onkolog, ale také onkolog radio-terapeut, protože u nádorů, které nebyly shledány operabilními, či pacient není schopen resekci podstoupit, je zvažována

možnost radioterapie, ať už konkomitantní s chemoterapií, či sekvenční po proběhlé chemoterapii, nebo paliativní. Stejně tak je úkolem týmu vyhodnotit, zda pro pacienta není výhodné před operací podstoupit neoadjuvantní chemoterapii či radioterapii s cílem zmenšit nádor a zlepšit výsledek následné operace či dosáhnout operability, většinou u stadií III. Radioterapie je též potencionálně kurativní léčbou I. a II. stadia nemalobuněčného karcinomu plic u neoperabilních pacientů, pro které by byl chirurgický výkon neúměrným rizikem. Radioterapeut na týmu rovněž navrhne typ radioterapie (fotonová, či protonová, nebo případně stereotaktická radioterapie).

Závěr

Multidisciplinární tým složený z lékařů a specialistů různých odborností, kteří se podílejí na diagnostice a léčbě plicního karcinomu, je základem pro správnou diagnostiku a léčbu podle principu personalizované terapie. Multidisciplinární tým se schází pravidelně a vyjma pacientů diagnostikovaných a léčených přímo v onkologickém centru umožňuje konzultace lékařům i z jiných nemocnic, které jsou na centra napojeny. Nejmodernější a neúčinnější léčba tak může být dostupná pro všechny nemocné bez ohledu na bydliště.

** Klasifikace TNM – slouží k popisu anatomického rozsahu solidních nádorových onemocnění v místě primárního nádoru/tumoru (T), v oblasti spádových mízních uzlin (N) a v místech vzdáleného orgánového metastatického postižení (M).*



MUDr. Markéta Černovská

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Kontakt: marketa.cernovska@ftn.cz

Pracuje jako pneumolog a klinický onkolog na Pneumologické klinice ve Fakultní Thomayerově nemocnici a jako odborný asistent 1. LF UK v Praze. Je členkou České pneumologické a ftizeologické společnosti JEP, České onkologické společnosti JEP a Evropské respirační společnosti (ERS). Zabývá se problematikou širokého spektra plicních chorob, ale zejména diagnostikou, léčbou a výzkumem nádorových onemocnění hrudníku. Je autorkou a spoluautorkou řady odborných publikací.



Nádory plic a průdušek jsou heterogenní skupinou nádorů, které vyrůstají z průdušnice, velkých průdušek, průdušinek, nebo i plicních sklípků a plicní tkáně. Většina nádorů plic a průdušek je zhoubná. Nejčastější formou zhoubného nádoru je *karcinom plic (bronchogenní karcinom)*, který je charakterizovaný vysokou četností a úmrtností. Nádory vysoce maligní povaze tohoto onemocnění dochází v posledních dekádách k výraznému posunu ve vnímání karcinomu plic. Poznávání jednotlivých molekul buněčných signálních drah kancerogeneze, řídicích mutací a protinádorové imunity umožňuje přesný (precizní) přístup k léčbě pacientů s tímto závažným onemocněním a vede k prodloužení a zlepšení kvality jejich života.

(R)evoluce v přístupu a léčbě pacientů s karcinomem plic

MUDr. IVANA NOSKOVÁ
ROCHE s.r.o., Pharmaceutical Division

Epidemiologie

Karcinom plic patří mezi onkologická onemocnění, která jsou velice závažná jednak svojí vysokou četností, jednak úmrtností a celosvětově se řadí mezi nejčastější zhoubné nádory. V ČR taktéž zaujímají přední příčky v incidenci i mortalitě. Dle údajů NOR ČR (Národního onkologického registru) byl bronchogenní karcinom v období 2011–2015 třetím nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním a nejčastější příčinou úmrtí u mužů. U žen jsou tyto nádory na třetím místě a po nádorech prsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění. Každoročně onemocní v ČR karcinomem plic zhruba 6 500 pacientů.

Karcinom plic je onemocnění převážně staršího věku, s mediánem kolem 70 let v době diagnózy. Není ale výjimkou jeho výskyt u pacientů mladších 60 let. Muži jsou postiženi 2x častěji než ženy.

Etiologie

Příčiny vzniku karcinomu plic můžeme rozdělit na 2 základní skupiny:

- exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření), chemické (karcinogeny);

- endogenní: tumor supresorové geny, onkogeny.

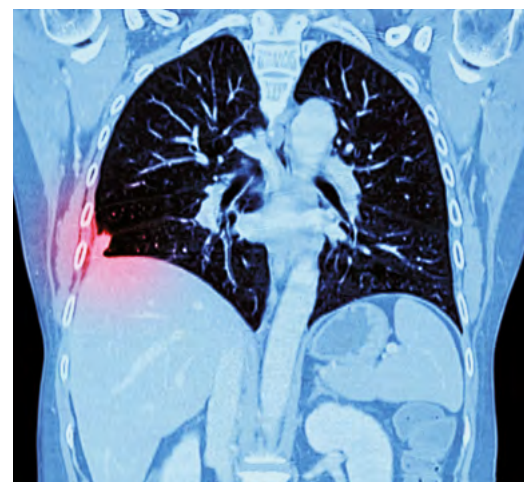
Familiární kumulace neoplazií a asociace s některými afekcemi karcinomu plic, např. sklerodermií, svědčí o možnosti genetické predispozice.

Mezi nejčastější příčinou vzniku rakoviny plic patří kouření. Riziko vzniku karcinomu plic je u těžkých kuřáků 15–20x vyšší než u nekuřáků (riziková hranice je 200 000 vykouřených cigaret). Výzkumem bylo prokázáno zvýšení rizika vzniku plicní rakoviny i u pasivních kuřáků, kteří jsou dlouhodobě vystaveni cigaretovému kouři.

Klinické příznaky

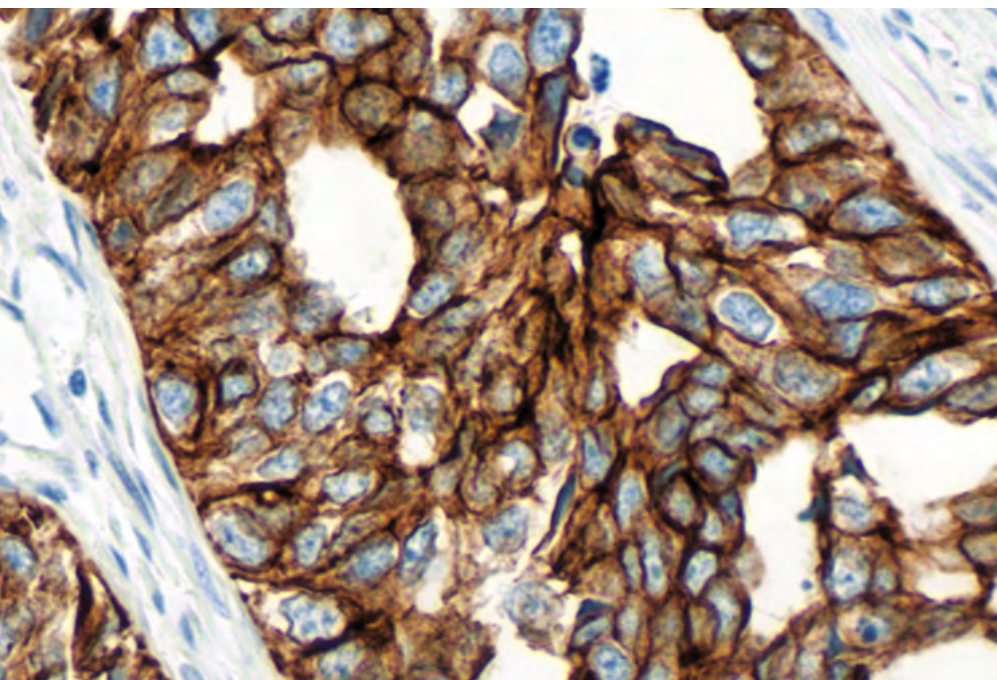
Mezi nejčastější příznaky patří přetrvávající kašel nebo změna charakteru kašle, opakované záněty plic, hemoptýza (vykašlávání krve), bolesti na hrudníku, dušnost, chrapt, nevysvětlitelná únava, ztráta hmotnosti, horečky nejasného původu. V řadě případů je ale průběh onemocnění asymptomatický a bývá náhodným nálezem, např. na rentgenu hrudníku v rámci předoperačního nebo jiného rutinního vyšetření. Absence varovných signálů a nespecifičnost klinických příznaků

způsobují záchyt onemocnění až v pokročilém stadiu. Velice častým projevem bronchogenního karcinomu bývají paraneoplastické syndromy, především u malobuněčného karcinomu plic. Jedná se o specifické metabolické, kardiální, endokrinní, vaskulární, kožní a neurologické projevy, které přímo nesouvisí s růstem primárního ložiska nádoru a vznikají jako reakce organismu na produkci biologicky aktivních látek nádorem.



Screening karcinomu plic

Korelace mezi karcinomem plic a kouřením je dobře známa. Přibližně u 90 % pacientů je právě kouření příčinou vzniku bronchogenního karcinomu. V posledních desetiletích probíhají snahy o rychlou diagnostiku karcinomu plic u vysoce rizikových skupin. Časný záchyt zásadně zvyšuje pravděpodobnost pětiletého přežití ve srovnání se záchytem v pozdním stadiu, kdy jsou již přítomné metastázy (61 % vs. 6 %). Na základě studie NLST (National Lung Screening Trial) doporučuje od r. 2012 Americká společnost pro klinickou onkologii (ASCO) použití CT s nízkou radiační zátěží – LDCT (nízkodávkované CT) pro časně vyhledávání karcinomu plic u vysoce rizikových bývalých a současných kuřáků ve věku od 55 do 74 let. V Evropě probíhající studie NELSON potvrdila ještě výraznější redukci mortality. Kromě jasně pozitivních výsledků má plošný screening i řadu nedostatků, a to zejména vysoký



▲ Obr. 1: Tkáňová diagnostika, adenokarcinom plic. CONFIRM-Cytokeratin-7 VENTANA 790-4462

počet falešně pozitivních nálezů na CT. V Evropě zatím není celoplošný screening bronchogenního karcinomu u vysoce rizikové části populace doporučován ani hrazen.

Diagnostika

Základní diagnostika karcinomu plic sestává z anamnézy, klinického vyšetření a zobrazovacích metod, které mohou vyslovit podezření na karcinom plic. Definitivní diagnóza se stanovuje ale až na základě histologického a/nebo cytologického vyšetření. Rozsah nádorového onemocnění se hodnotí podle mezinárodní klasifikace a z ní odvozených klinických stadií. Posuzuje se velikost nádoru, postižení regionálních lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Prognóza pacientů závisí na stadiu onemocnění. Pětileté přežití se pohybuje kolem 19 % a mění se v závislosti na pohlaví, stadiu onemocnění, morfoloickém typu nádoru. V době diagnózy se asi v 75 % jedná o onemocnění lokálně pokročilé či generalizované, kdy jsou již přítomny vzdálené metastázy.

Dělení karcinomu plic

Podle biologických vlastností a terapeutického přístupu můžeme karcinom plic rozdělit na 2 základní skupiny.

Malobuněčný karcinom (small cell lung cancer, SCLC) plic tvoří 15–20 % všech plicních nádorů. Je charakteristický svým agresivním chováním, které se projevuje rychlým růstem a časou tvorbou metastáz. Léčba pacientů je převážně systémová. Pacienti dobře odpovídají na léčbu chemoterapií a radioterapií. Odpověď je však limitována a pacienti časně progredují. Možnosti chirurgické léčby jsou omezené.

Druhou skupinou je nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer, NSCLC), který tvoří převážnou většinu plicních nádorů (80–85 %). Vyznačuje se pomalejším růstem. V závislosti na stadiu onemocnění je možná chirurgická léčba. Se zvyšující se pokročilostí a stadiem onemocnění se přidává v různém rozsahu a režimu chemoterapie a radioterapie. Nemalobuněčný karcinom plic je heterogenní skupina nádorů. Pouhá obecná

diagnostika NSCLC není již v dnešní době dostačující. Je nutná další morfoloická a molekulárně genetická diagnostika, která přesně vyspecifikuje histologický podtyp nádoru a určí možnou přítomnost řídicích mutací nebo biomarkerů a rozhodne tak o nejvhodnějším léčebném postupu.

Morfoloická diagnostika NSCLC se provádí histologickým a/nebo cytologickým vyšetřením. Nejčastěji zastoupené podtypy jsou: adenokarcinom, velkobuněčný a dlaždicobuněčný karcinom. Pacienti se stejným morfoloickým podtypem mohou mít ale různé odpovědi na stejný protinádorový lék. Příčinou jsou genetické změny v nádorových buňkách. Pokrokem v technologii biologické detekce se rozšiřují možnosti molekulární typizace lidského genomu a umožňují pacientům individualizovanou léčbu na základě genetických změn detekovaných molekulárně genetickým vyšetřením. Cílem je identifikovat markery, které mohou stanovit prognózu a optimální typ terapie.

Molekulárně genetická diagnostika zahrnuje imunohistochemické vyšetření (IHC), fluorescenční in situ hybridizaci (FISH), PCR (polymerase chain reaction) a sekvenování nové generace (NGS). Dle americké společnosti NCCN (National Comprehensive Cancer Network) je doporučeno vyšetřovat 9 genů, a to EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET, HER2, KRAS. V ČR se reflexně (automaticky) vyšetřuje mutace EGFR, ALK, ROS1 a membránová exprese PD-L1. Stanovení dalších potencionálních molekulárních markerů (KRAS, BRAF, PIK3CA, RET, MET, NTRK 1, 2, 3 apod.) je na vyžádání onkologa. Přítomnost somatických mutací (mutace, které se nedědí od rodičů a nepřenášejí se do dalších generací) je spojena s lepší odpovědí na cílenou léčbu, která působí na subcelulární úrovni s cílem ovlivnit signální dráhy u těchto nádorů. Zdrojem materiálu mohou být bioptické vzorky nádorové tkáně,



případně lze použít sputum nebo bronchoalveolární lavážní tekutinu (BALT). V případě, že není možný odběr vzorku tkáně, lze využít i tzv. tekutou biopsii. Jedná se o vzorek plazmy pacienta, ze kterého se izoluje volně cirkulující nádorová DNA, která se uvolňuje do periferní krve z nádoru.

(R)evoluce v léčbě karcinomu plic

Léčba karcinomu zahrnuje léčbu chirurgickou, radioterapii, systémovou léčbu, chemoterapii, cílenou biologickou léčbu nebo imunoterapii. Rozsah a volba nejvhodnějšího způsobu léčby závisí na několika faktorech. Na jedné straně je to morfologický typ nádoru, stadium onemocnění, lokalizace metastáz, rychlost progresu, přítomnost řídících mutací, výše exprese PD-L1 nebo celková nádorová zátěž. Na straně druhé stojí pacient. Hodnotí se jeho výkonnostní stav dle ECOG (celkový stav a stav tělesné výkonnosti), přítomnost a závažnost komorbidit, zázemí pacienta. Klade se taky veliký důraz na pacientova přání a preference.

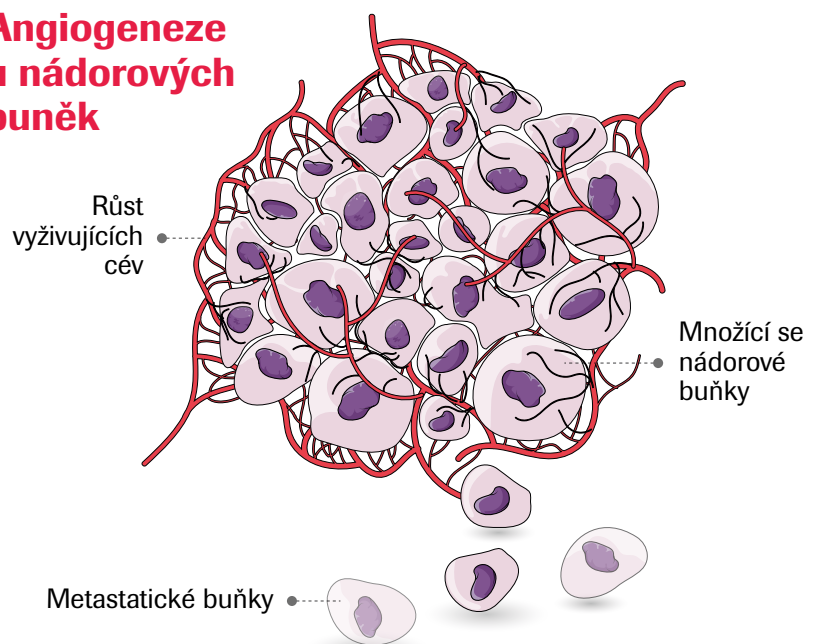
V 70. letech 20. století byla diagnostika karcinomu plic omezená pouze na 2 základní morfologické typy nádorů – NSCLC a SCLC.

Názory na léčbu nemalobuněčného karcinomu plic se postupně vyvíjely. Před rokem 1980 byl nemalobuněčný karcinom plic považován za nádor, který chemoterapii odolává a pro tuto léčbu není vhodný. V letech 1980–1990 se do léčby zavedla cytostatika **cisplatina** a **karboplatina** a vzrostlo procento nemocných, u nichž došlo ke zmenšení nádoru a oddálení úmrtí. Medián celkového přežití (mOS) se pohyboval kolem 8–10 měsíců. Postupně se začíná nemalobuněčný karcinom plic dělit na menší podskupiny (dlaždicobuněčný a nedlaždicobuněčný karcinom) v závislosti na morfologii nádoru a do léčby jsou

zařazena tzv. cytostatika III. generace (mOS 10–11 měsíců). Začátkem nového tisíciletí se k chemoterapii přidává biologická léčba v podobě inhibitorů signální dráhy VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). VEGF společně se svými receptory, hlavně VEGFR-2, hraje klíčovou roli v růstu nádoru, angiogenezi a metastazování (Obr. 2). Základní představitelé inhibitorů signální dráhy VEGF jsou bevacizumab a ramucirumab. Jedná se o monoklonální protilátky, které svým působením vedou k regresi nádorové cévní sítě, brání vzniku nových, a tím inhibují růst nádoru. Přidání bevacizumabu k chemoterapii vedlo k prodloužení PFS (doby do progresu) a střední doba přežití pacientů se zvyšuje na něco málo přes rok (mOS 12–14 měsíců). Neustálý rozvoj v diagnostice a pokroky v technologiích biologické detekce rozšiřují možnosti zjištění genetických změn pomocí molekulární typizace lidského genomu. Zejména u adenokarcinomů se doporučuje testování nádorové tkáně na přítomnost genetických změn. Začátkem nového tisíciletí se postupně do praxe zavádí molekuly cílené léčby – inhibitory tyrosinkinázy (TKI), které působí na nádorovou buňku na subcelulární úrovni s cílem

ovlivnit signální dráhu nádoru s touto genetickou změnou, např. vazbou na receptory buněk blokují signální dráhy do buněčného jádra. Nejdelší zkušenosti jsou s léčbou pacientů s přítomnou aktivační somatickou mutací genu EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru). Nachází se cca u 10–15% pacientů kavkazské populace, výskyt je nejvyšší u žen, nekuřáků a pacientů s adenokarcinomem. V současnosti jsou k dispozici EGFR TKI 1. generace reverzibilních TKI – erlotinib a gefitinib, 2. generace ireverzibilních EGFR TKI – afatinib a dakomitinib a 3. generace – osimertinib. Dalšími podskupinami nemalobuněčných neskvamózních karcinomů plic, kde cílená léčba zásadně změnila přístup k léčbě, jsou karcinomy s přestavbou genů ALK a ROS1. Translokace genu ALK (anaplastické lymfomové kinázy) bývá přítomná u 2–7% pacientů s adenokarcinomem plic. Nejčastěji je prokazována přestavba genů EML-4 a ALK na chromozomu 2p. Standardní popis pacienta s karcinomem plic tady ale neplatí. Přestavby ALK postihují s lehkou převahou ženy (55% vs. 45% muži) mladšího věku. V převážné většině se jedná o nekuřačky nebo bývalé kuřačky. U více než třetiny pacientů

Angiogeneze u nádorových buněk



▲ Obr. 2: Angiogeneze krevních cév nesoucích hemoglobin a růstový faktor VEGF, způsobující buněčnou proliferaci. Tvorba maligních buněk. Ilustrace Shutterstock, autor Art of Science

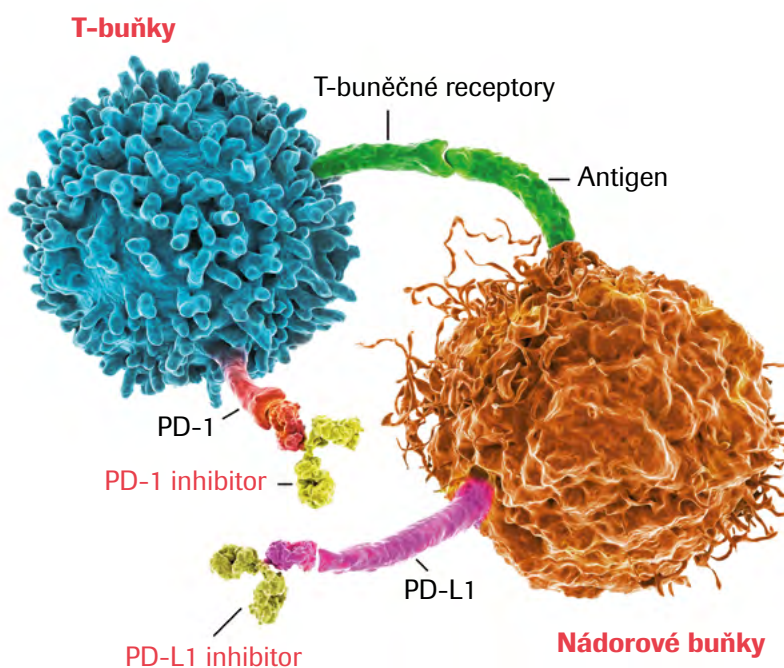


jsou v době diagnózy přítomné metastázy do centrálního nervového systému, což je spojené se zvýšenou morbiditou a signifikantním zhoršením kvality života. K léčbě pacientů máme k dispozici ALK TKI 1.–3. generace (alektinib, brigatinib, krizotinib, ceritinib, lorlatinib). Tyrosinkinázové inhibitory vyšší generace se vyznačují lepším průnikem přes hematoencefalickou bariéru do CNS, kde působí na mozkové metastázy – redukuje jejich počet, velikost a zabraňují vzniku nových. Zahájením léčby vyšší generací inhibitorů ALK je možno docílit až 3násobného prodloužení doby do progresse (doba, po kterou je pacient živ a nemá známky progresse nádoru), a tím i několikanásobného prodloužení celkového přežívání, snížení rizika smrti a zlepšení kvality života proti ALK TKI 1. generace anebo chemoterapii. Podobnou charakteristiku má i populace pacientů s průkazem fúzního genu ROS1. Gen ROS1 je transmembránový gen tyrosinkinázové rodiny inzulinových receptorů, umístěný na q21 chromozomu 6. Jeho přestavba se vyskytuje u 1–2% pacientů s NSCLC, a to především u mladých žen, nekuřáček s adenokarcinomem. Až u 40% pacientů s ROS1 + NSCLC nacházíme mozkové metastázy hned při diagnóze onemocnění a u zbývajících skupiny pacientů často dochází k progresi do CNS v dalším průběhu choroby. Rovněž u této skupiny pacientů se pomocí dostupné cílené léčby (krizotinib, entrectinib) daří prodloužovat mOS. Z další cílené léčby jsou k dispozici molekuly, které cílí na mutovaný gen BRAF a fúzní gen NTRK. Cílená léčba u řady dalších řídicích mutací (např. KRAS, RET, HER2) je v klinickém zkoušení nebo není zatím u nás dostupná. Ve snaze o dosažení lepších léčebných výsledků se vedle vývoje nových přípravků také zkouší i kombinace léků, které svoji účinnost již prokázaly v monoterapii.

Další naděje a šanci pro nemocné s NSCLC dosáhnout dlouhodobou léčebnou odpověď přináší imunoterapie. Do klinické praxe byla zavedena poměrně

nedávno. Imunoterapie kontrolních bodů (checkpoint inhibitorů) se stala klíčovým průlomem v léčbě karcinomu plic. Je určena pro pacienty s dlaždicobuněčným i nedlaždicobuněčným karcinomem plic a je lékem první volby u pacientů bez průkazu řídicích mutací. Na rozdíl od jiných léčebných modalit není zaměřena na nádor samotný, ale využívá přirozené schopnosti imunitního systému pacienta. Imunoterapie je tedy založená na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce. Cílem léčby jsou povrchové antigeny přítomné na nádorových buňkách a imunitních buňkách.

správné fungování imunoterapie je zásadní správný výběr pacienta. Při rozhodování o léčebné strategii se zvažuje několik faktorů, ze kterých je klíčovým výkonostní stav pacienta (PS – performance status). Nástup léčebné odpovědi nastává až po určitém čase a trvá i po přerušení léčby nebo jejím předčasném ukončení. Při použití checkpoint inhibitorů se můžeme setkat s pojmem pseudoprogrese (zvětšení velikosti léze nebo vznik nových lézí), ale nejedná se o progresi samotného nádoru. Ke správné interpretaci je potřeba brát zřetel na klinický stav pacienta, který může být právě naopak



▲ Obr. 3: Inhibitory imunitního kontrolního bodu v léčbě rakoviny. Inhibitory PD-1 receptoru nebo ligandu PD-L1 zabraňují vazbě PD-1/PD-L1 a umožňují T-buňkám zůstat aktivní. Ilustrace Shutterstock, autor Kateryna Kon

Jejich blokáda vede k obnově imunitní reakce proti nádorovým buňkám (Obr. 3). V praxi jsou běžně používány protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab, pembrolizumab, protilátky proti jeho ligandu PD-L1 (antiPD-L1 protilátky) – atezolizumab a durvalumab, dále monoklonální protilátky blokující CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen -4) – ipilimumab a tremelimumab. Řada dalších protilátek, např. proti inhibičnímu receptoru TIGIT, je momentálně v klinickém zkoušení. Pro

zlepšení. Nezodpovězená otázka zůstává u chybějících prediktivních biomarkerů. Za jeden z prediktorů účinnosti se považuje exprese PD-L1. Pravděpodobnost dlouhodobé léčebné odpovědi se zvyšuje s narůstající vyšší exprese PD-L1. Limitací jsou různé metodiky používané při stanovení exprese PD-L1, odlišná výše exprese v různých částech nádoru či metastáz nebo její kolísání v průběhu života nádoru a léčby. Dalším možným prediktorem účinnosti, který budí zájem, je mutační nálož nádoru – TMB. Ve snaze



o dosažení lepších léčebných výsledků se imunoterapie kombinuje s jinou imunoterapií, antiangiogenní terapií a/nebo chemoterapií. Kromě pokročilého a metastatického karcinomu plic se postupně začleňuje do úvodních léčebných linií a do časných stadií onemocnění.

Malobuněčný karcinom plic je charakteristický svým agresivním chováním, rychlým růstem a časnou tvorbou metastáz. Zahájení léčby a její doporučení závisí na klinickém stadiu. Ve většině případů je odhalen až v pozdním, extenzivním stadiu (ES-SCLC), kdy je přítomna symptomatologie, včetně paraneoplastického syndromu, a často i vzdálené metastázy. I přes dobrou počáteční odpověď na chemoterapii dochází časně k relapsu onemocnění, které je ve většině případů rezistentní k další léčbě. Prognóza onemocnění je velice nepříznivá a medián

přežití se pohybuje kolem 10 měsíců. V posledních 20–30 letech probíhají intenzivní snahy o zlepšení prognózy pacientů s ES-SCLC. Řada klinických studií nových molekul nebo jejich kombinací selhala a nepřinesla prodloužení celkového přežívání ve srovnání se standardní chemoterapií. Až v průběhu posledních 2 let byla Evropskou lékovou agenturou registrována kombinace anti-PD-L1 protilátek s chemoterapií, kdy byl dosažen medián přežití více než 1 rok. Je to první léčba, která prodloužila přežívání pacientů s ES-SCLC bez významnějšího ovlivnění bezpečnostního profilu po 30 letech.

Závěr

Imunoterapie a cílená léčba změnila pohled kliniků na léčbu pacientů

s pokročilým nebo metastatickým plicním karcinomem. Samostatná chemoterapie v léčebném algoritmu je určená převážně pro paliativní léčbu. Kombinace konvenční systémové chemoterapie s cílenou léčbou nebo imunoterapií se stala standardem léčby u pokročilých, metastatických stadií karcinomu plic. Novodobá léčba onkologických pacientů se postupně ubírá směrem k precizní medicíně, která v sobě zahrnuje nové molekulárně genetické aspekty a umožňuje správný výběr vhodné léčebné metody na základě genomiky, biomarkerů a molekulárního fenotypu. Cílem je zaměřit protinádorovou léčbu bez ohledu na primární lokalizaci nádoru nebo tkáně, a to na základě specifické molekulární a terčovité struktury. Historický vývoj systémové léčby nemalobuněčného plicního karcinomu je názorným příkladem cesty k precizní medicíně.



MUDr. Ivana Nosková

ROCHE s.r.o., Pharmaceutical Division

Kontakt: ivana.noskova@roche.com

Po ukončení studií na 1. LF UK v Praze pracovala jako sekundární lékař na interním oddělení. Ve společnosti Roche působí od r. 2019 na pozici Medical Manager - Partner, kde se věnuje problematice karcinomu plic. Svůj volný čas se snaží využít aktivně v přírodě, cestováním, sportem nebo kulturou.


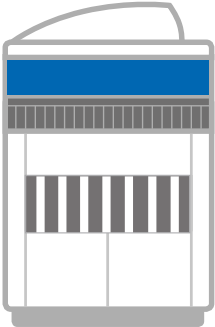
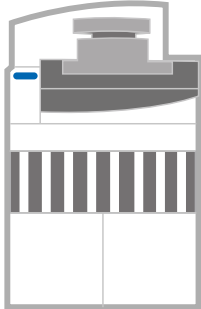

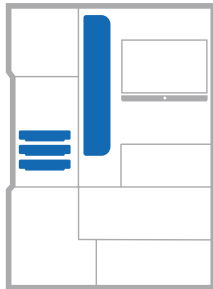
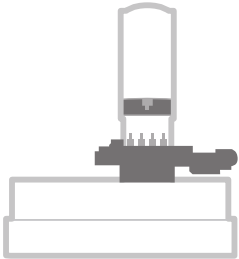
LITERATURA

1. Camidge DR. et al., Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1011-9.
2. Doležalová L., *Prakt. lékař.* 2015; 11(6): 194–196.
3. Ferlay et al., Cancer incidence and mortality worldwide: Source, methods and major pattern in GLOBOCAN 2012, *Int J Cancer:* 136, E359–E386 (2015).
4. Fiala O. et al., Mutace genu EGFR u pacientů s pokročilým NSCLC, *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273.
5. Lindeman NI, et al., Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018 Mar; 13(3):323-358.
6. Matěj R. et al., Nádory plic, Doporučený postup pro bioptické vyšetření, 2019.
7. Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.
8. Planchard D. et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29, (Suppl 4):iv192-iv237.
9. Petruželka L., Votruba J. a kol. Karcinom plic, 2. rozšířené vydání, *Praktická pneumologie.* Praha: Maxdorf; 2020. ISBN 978-80-7345-642-9. 363 stran.
10. Pešek M. a kol. *Praktická pneumologie.* Praha: Maxdorf; 2020. ISBN 978-80-7345-642-9. 363 stran.
11. Pešek a kol., *Bronchogenní karcinom.* Galén, Praha, 2002, 235 s.
12. Reck M., Management of non-small-cell lung cancer: recent developments, *Lancet* 2013, Volume 382, Issue 9893, 709-719.
13. Sandler A., Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
14. Skříčková J., Kolek V. *Základy moderní pneumoonkologie, 2. rozšířené vydání.* Praha: Maxdorf; 2017. ISBN 978-80-7345-551-4. 559 stran.
15. Tomášek J., *Onkologie – minimum pro praxi,* vydavatel Axonite 2015, ISBN 978-80-88046-01-1, str. 172-185.
16. Vašáková M. Kašák V., Kolek V., *Pneumologie, 2. rozšířené vydání.* Praha: Maxdorf s.r.o., 2014. ISBN 9788073453879. 608 stran.
17. Yoda S. et al., Targeting oncogenic drivers in lung cancer: Recent progress, current challenges and future opportunities, *Pharmacology & Therapeutics,* Volume 193, 2019, Pages 20-30, ISSN 0163-7258.
18. Wu, J., Savoiji, J. & Liu, D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 9, 19 (2016).
19. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics#:~:text=The%205%2Dyear%20survival%20rate%20for%20all%20people%20with%20all,for%20small%20cell%20lung%20cancer.>
20. [https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=76.](https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=76)



Portfolio Roche produktů IVD pro karcinom plic (redakční příspěvek)

Tkáňová diagnostika

Imunohistochemie (IHC)			Barvení hematoxylin-eosin (H&E)	Příprava vzorků
ALK	CK17	NSE		
c-MET	CK20	PD-L1		
Calretinin	E-cadherin	p40		
Cam 5.2	EGFR	p63		
Caveolin-1	EMA	ROS1		
CD56	Epithelial-Related Antigen	SOX-2		
CEA	Epithelial-Specific Antigen	Synaptophysin		
Chromogranin A	HBME-1	TAG-72		
CK5	IGF-1R	TTF-1		
CK5/6	Ki-67	WT1		
CK5/14	MUC1			
CK7	Napsin A			
BenchMark ULTRA	BenchMark XT	BenchMark GX	VENTANA HE 600	AVENIO Millisect System
<p>Plně automatizovaný přístroj nabízí 30 nezávislých pozic a jedno workflow – podporuje největší nabídku 250+ testů připravených k použití.</p> 	<p>Automatická příprava sklíček nové generace, která poskytuje flexibilitu potřebnou ke zvýšení počtu testů, počtu sklíček a rychlosti, a to vše bez nutnosti zvyšovat počet zaměstnanců.</p> 	<p>Plně automatizovaný přístroj pro IHC a ISH barvení, který pokrývá celý proces od sušení po barvení. Nabízí kapacitu 20 skel a 25 reagentů v jednom běhu.</p> 	<p>Laboratorní automatizace barvení H&E jednotlivých skel pro lepší kvalitu, pracovní postup a bezpečnost</p> 	<p>Automatizovaný, vysoce výkonný systém disekce tkání, fixovaných parafínem (FFPE), které jsou zajímavé pro molekulární patologii.</p> 



Digitální diagnostika		
Digitální patologie	Report a kategorizace mutací	Multidisciplinární sdílení a evaluace dat
<p>Celoplošné skenování mikroskopických sklíček ve vysokém rozlišení a následné zpracování získaných skenů pomocí diagnostického SW pro prohlížení, hodnocení, konzultování a sdílení s možností napojení na LIS a NAVIFY® Tumor Board</p>	<p>Terciální analýza sekvenčních dat a vytvoření zprávy pro onkology – popis a význam mutací, doporučené terapie, probíhající studie</p>	<p>Podpora rozhodování lékařů u onkologických pacientů. Cloudové řešení s prvky umělé inteligence, které zpřehlední veškerá data o konkrétním pacientovi, porovná je s výsledky terapie u podobných kazuistik, doloží odpovídající publikace a předloží možné léčebné postupy a probíhající klinické studie.</p>
VENTANA DP 200 skener sklíček + uPath Software	NAVIFY® Mutation Profiler	NAVIFY® Tumor Board
<p>Vysokovýkonný skener a software</p>	<p>Klinický report:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interpretace variant Schválené způsoby terapie Klinické studie 	<ul style="list-style-type: none"> Bezpečnost dat pacientů Spolupráce specialistů Záznamy o rozhodnutích a následné péči Zvýšení efektivity procesu hodnocení Souhrnná data pacienta Standardizace mezi jednotlivými konziliemi



Portfolio Roche produktů IVD pro karcinom plic (redakční příspěvek)

Sérologie

Imunochemie

Stanovení nádorových markerů může pomoci zejména při sledování úspěšnosti terapie prostřednictvím kinetiky koncentrací sérových markerů.

CEA marker převládající u NSCLC, přičemž sérové hladiny jsou výjimečně vysoké u SCLC, pokud je proGRP a NSE negativní.

CYFRA 21-1 marker převládající u NSCLC, přičemž sérové hladiny jsou výjimečně vysoké u SCLC, pokud je proGRP a NSE negativní.

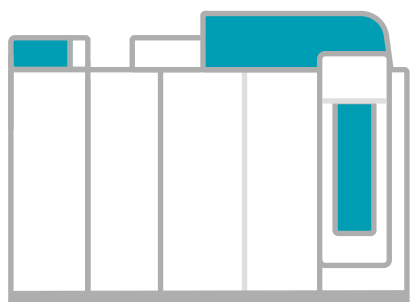
SCC – vysoce specifický marker pro NSCLC (jasná souvislost a vysoká korelace s histologií)

ProGRP – vysoce specifický marker pro SCLC

NSE – vysoce specifický pro SCLC (jasná souvislost a vysoká korelace s histologií)
CA 15-3 – marker převládající u NSCLC

Uvedené markery se používají jako pomůcka pro diferenciální diagnostiku rakoviny plic (NSCLC vs. SCLC).

cobas e 411 a moduly cobas e v systémech cobas® 6000, cobas® 8000, cobas® pure, cobas® pro



Molekulární diagnostika

PCR v reálném čase

Pacienti s pokročilým NSCLC nemusejí být v dostatečné zdravotní kondici pro tkáňovou biopsii, anebo jejich stav dovoluje jen omezený odběr, jako je biopsie tenkou jehlou (FNA) nebo tzv. core needle biopsy (CNB). Po terapii první linie pomocí inhibitorů tyrosinkináz (TKI) je lepší odebrat nový vzorek nádoru pro analýzu genu EGFR, i když tento úkon vyžaduje další invazivní tkáňovou biopsii. Klíčovým přínosem testování plazmy je neinvazivnost odběru, vzorek lze odebírat tak často, jak je potřeba, aniž by došlo k ohrožení pacienta.

cobas® EGFR Mutation Test v2 dokáže identifikovat 42 mutací v exonech 18, 19, 20 a 21 genu EGFR včetně rezistentní mutace T790M. Jedním z prvků je i tzv. semikvantitativní index (SQI)*, který odráží při opakovaném testování trend v mutační náloži EGFR a porozumění progresi nádoru.

cobas® KRAS Mutation Test nabízí široké pokrytí mutací kodonů KRAS 12, 13 a 61 pro odhalení pacientů s kolorektálním karcinomem, u kterých je nepravděpodobná odezva na terapii s použitím monoklonálních protilátek proti EGFR.

Umožňuje současné testování vzorků, tkání i plazmy pomocí jediné reagenční soupravy v destičce. Vzorky tkáně fixované formalínem a zalité v parafínu (FFPET) se zpracovávají s použitím **cobas® DNA Sample Preparation Kit**, pro vzorky plazmy se používá **cobas® cfDNA Sample Preparation Kit**.

cobas z 480 (LightCycler® 480)





Next Generation Sequencing (NGS)

Sekvenování nové generace je sekvenování v masivním měřítku, které umožňuje provádět více testů na omezeném množství tkáně. V tomto procesu jsou miliony fragmentů DNA nebo RNA z jednoho anebo i více vzorků tkáně sekvenovány paralelně, aby bylo možné genomové profilování v rychlém časovém rámci 3–5 dní. To lze aplikovat buď na genom jednotlivce, aby se zjistilo, zda je u něj vyšší riziko vzniku určitého typu karcinomu než u běžné populace, anebo lze provést přímo biopsii nádoru pacienta za účelem analýzy genetických mutací.



Foundation Medicine – send-out řešení komplexního genomového profilování (CGP) s cílem nalezení léčby šité na míru každému jednotlivému onkologickému pacientovi.

FoundationOne®CDx
FoundationOne®Liquid CDx
FoundationOne®Heme

AVENIO FoundationOne (také AVENIO F1)
Založeno na principu služby Foundation Medicine. Díky soupravám AVENIO FoundationOne můžete genomové profilování provádět přímo ve vaší laboratoři.

KAPA HyperChoice – panel na míru zákazníkovi, dle výběru seznamu genů
KAPA HyperExome
KAPA HyperPlus
KAPA HyperPrep



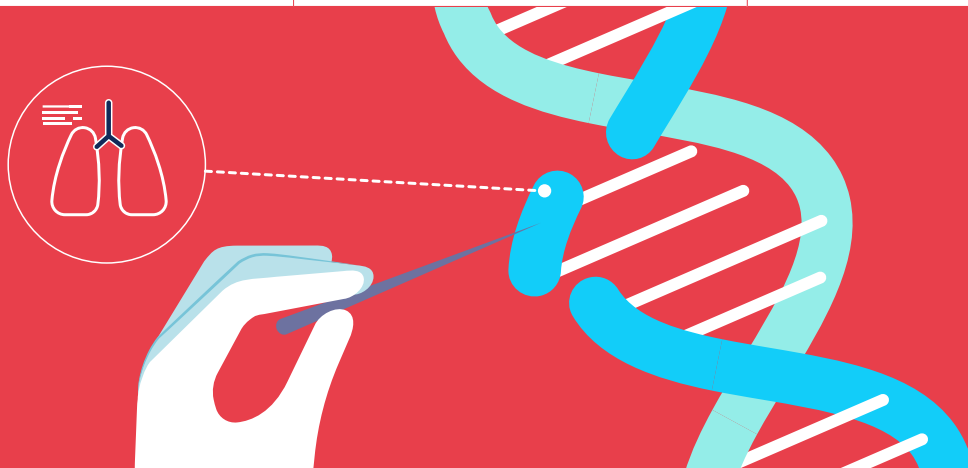
KAPA RNA HyperPrep
KAPA RNA HyperPrep with RiboErase



Služba nabízená klinikům od společnosti Foundation Medicine (Roche) pro genetickou analýzu vzorků nádorů i krve (tekutá biopsie) a získání zprávy s identifikovanými klinicky významnými mutacemi a potenciálními léčebnými možnostmi

Komplexní produkt sestávající z optimalizovaných kitů pro přípravu sekvenační knihovny z FFPE tkáně spolu s bioinformatickou a terciální analýzou a klinickou zprávou. Tento produkt bude dostupný na konci roku 2021

Katalogové panely i panely podle požadavků laboratoře spolu s produkty pro přípravu sekvenačních knihoven z DNA i RNA vzorků pocházejících jak z FFPE biopsií, tak i z tekutých biopsií nebo čerstvých vzorků





Digitální patologie Roche pomáhá patologům stanovit přesnou diagnózu a podporuje budoucnost personalizované zdravotní péče prostřednictvím inovativních řešení v oblasti digitalizace procesů v patologii.

Digitální patologie Roche (redakční příspěvek)

Díky kombinaci hardwaru, softwaru a klinických algoritmů a fungování v souladu s celým portfoliem tkáňové diagnostiky společnosti Roche mají patologické laboratoře k dispozici komplexní řešení, které zlepšuje workflow, šetří peníze a zvyšuje přesnost. Toto řešení bylo vyvinuto ve spolupráci s odborníky a patologům umožňuje maximalizovat potenciál a rozvíjet praxi.

Mezi výhody patří:

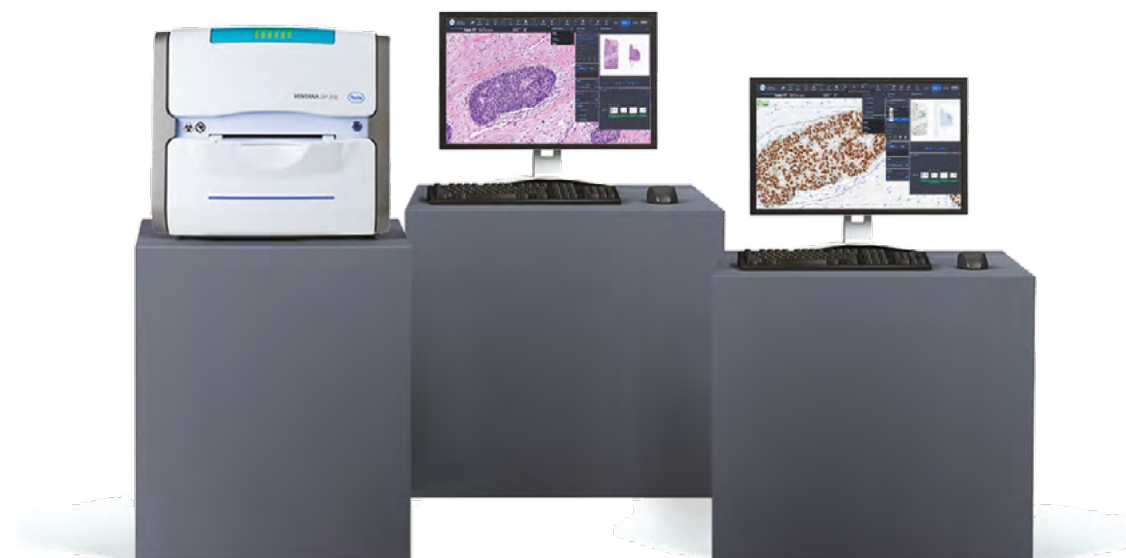
- Snazší spolupráce

- Rychlejší získání dalšího odborného názoru
- Zlepšení vzdálené diagnostiky
- Zlepšení přesnosti a kvantifikace
- Vyšší efektivita workflow

Integrované řešení pro tkáňovou diagnostiku je příkladem využití inovací VENTANA, od imunohistochemických testů s vysokou klinickou hodnotou až po algoritmy analýzy obrazu, čímž zajišťuje vyšší spolehlivost interpretace v patologii.

Společnost Roche nejen nabízí nejkomplexnější diagnostické portfolio, ale také využívá odborných znalostí v oblasti objevování léčiv a doprovodné diagnostiky získávaných po desetiletí.

Představte si jedinečné řešení, které by mohlo zlepšit rychlost a spolehlivost vaší diagnostiky



Využijte vysokou kvalitu obrazu a spolehlivost

Spolehlivý výkon a rychlost skenování <49 sekund při 20násobném zvětšení a <85 sekund při 40násobném zvětšení **sklíčkového skeneru VENTANA DP 200**

Spravujte, spolupracujte a reportujte

Software Roche uPath umožňuje rychlé vyhodnocení, sdílení, konzultace

Zlepšete spolehlivost diagnostiky

Standardizované výsledky pro komplexní hodnocení vzorků pomocí jedinečných klinicky validovaných **algoritmů analýzy obrazu VENTANA**



Nahlédněte do řešení Digitální patologie Roche

Digitální skenery

Skener VENTANA DP 200 je nejnovější přístroj pro skenování ve světelném poli vyvinutý společností Roche. Tento rychlý a jednoduchý skener má široké možnosti využití, nabízí bezdotykové zapínání a intuitivní uživatelské rozhraní:

- Rychlé skenování bez manipulace se sklíčky
- Využívá dynamické zaostřování a management barev pro vysoce kvalitní snímky
- Kompatibilní s DICOM® (Digital Imaging and Communications in Medicine)
- Snadné provádění diagnostických testů systému a automatická kalibrace zajišťují výkonnost skeneru

Software pro správu případů a prohlížení snímků

Software uPath společnosti Roche poskytuje patologům, histologům a správcům univerzální platformu pro správu případů, prohlížení, organizaci, vyhledávání a anotování digitálních snímků tkání. Při činnostech od správy snímků až po sestavování individualizovaných zpráv mohou patologové využívat:

- Inovativní design zaměřený na pacienta – Prohlížení sestavy s několika sklíčky vedle sebe a nastavitelné softwarové preference pro rychlejší přezkoumání, anotování a uzavření případu
- Analýzu snímku na jedno kliknutí – Zabudované algoritmy zajišťující automatizovanou analýzu prostřednictvím výpočetní patologie a hloubkového učení i díky kompatibilitě s Whole Slide Analysis
- Rychlost a výkonnost – Rychlejší využití výkonného softwaru doplněné automatizací dat a integrací s LIS
- Modulárnost, konfigurovatelnost a bezpečnost – Upravte si vícemístnou instalaci podle velikosti a provozní kapacity laboratoře. Nejlepší kyberbezpečnostní prvky ve své třídě včetně šifrování a ověřování dat, žádné odstávky a bezpečný systém zálohování a obnovy

Klinicky validované algoritmy analýzy obrazu

Software VENTANA Companion Algorithm pro analýzu obrazu společnost Roche vyvinula jako nástroj pro patology při vyhodnocování, měření a diagnostice rakoviny prsu.



Spolupracujte rychleji a na větší vzdálenosti



Mějte náklady pod kontrolou



Zvyšujte efektivitu



Zajistěte přesnou diagnostiku

- Zahrnuje HER2 (4B5), ER (SP1), PR (1E2), Ki-67 (30-9) a HER2 DISH
- Podpora konzistentních a objektivních interpretací
- Vykazuje semikvantitativní skóre
- Pomáhá zlepšovat diagnostickou konzistentnost a jistotu

Všechny IHC/ISH prsní markery mají aplikace pro analýzu obrazu a digitální čtení k semikvantifikaci biomarkeru. Patologové si mohou sklíčko prohlédnout na monitoru počítače, přiřadit mu skóre a následně případ uzavřít diagnózou nebo stanoviskem, s využitím algoritmu analýzy obrazu nebo bez něj.



Diagnostická divize společnosti Roche již řadu let nabízí ucelená řešení pro lokální laboratoře. Někdy však může být výhodnější některé služby outsourcovat namísto vytvářet složitá lokální řešení, která by se ve svém nízkém objemu nevyplatila. Právě pro tyto účely je zde Foundation Medicine se svými řešeními.

Foundation Medicine

Ing. THOMAS POLÁČEK

ROCHE s.r.o., Pharma Division

Foundation Medicine je americká společnost specializující se na poskytování send-out řešení komplexního genomového profilování (CGP) pro onkologické pacienty, která se v roce 2018 stala členem Roche Group. Partnerství těchto společností kombinuje zkušenosti a dlouhodobou specializaci Roche v segmentu onkologie s výjimečnými znalostmi nejmodernějších technologií společnosti Foundation Medicine, která disponuje rozsáhle validovanými metodami a zkušenostmi v oblasti genomového profilování nádoru. Cílem poskytovaných služeb je pomoci lékařům nalézt léčbu šitou na míru každému jednotlivému pacientovi.

Jak to funguje? Co má konkrétně lékař udělat?

Stačí přes naše webové stránky vybranou službu objednat, připravit vzorek pro odeslání a o vše ostatní se již postaráme.

Obvykle do dvou týdnů vám přijde srozumitelný a jasně strukturovaný report včetně návrhu možných terapií a vhodných klinických studií. Celý proces lze jednoduše sledovat online.

Pro pacienta, který již prošel standardními diagnostickými testy a léčbou, mohou testy FoundationOne přinést onu informaci navíc, která může nastavit kurz léčby pacienta tím správným směrem.

Posun směrem k precizní medicíně

Klinická praxe se posouvá do éry precizní medicíny a personalizované zdravotní péče, ve které nám pochopení biologických procesů na molekulární úrovni umožní léčbu šitou na míru jedinečnému genomovému profilu pacientova nádoru.¹⁻³ Tím, jak jsou identifikovány další geny, které mohou být potenciálním cílem léčby, a zároveň roste i počet

terapeutických modalit, se stává onkologická péče stále složitější.⁴⁻⁸ V roce 2018 bylo v pozdním stadiu klinického vývoje 849 molekul, z nichž 91 % bylo cílených léků.⁹ Abychom zvládli tuto narůstající komplexitu a mohli realizovat plný potenciál precizní medicíny, je třeba dále rozvíjet klinickou diagnostiku a s tím související proces rozhodování o léčbě.^{4,10}

Zachycení klinicky významných genomových změn

Rozeznáváme čtyři hlavní třídy genomových změn: substituci bází, inserce nebo delece, alterace počtu kopií a genové přestavby. Jsou však současné diagnostické postupy schopny zachytit všechny vyjmenované změny? Jiné diagnostické techniky, jako jsou PCR/IHC/FISH či multi-genové hotspot panely sekvenování nové generace, mohou tyto genomové alterace přehledně prohlédnout, což může mít pro pacientův léčebný plán závažné důsledky.^{4,11-13}

Testy Foundation Medicine

Foundation Medicine nabízí tři CGP testy pro pacienty v pozdních stadiích onkologického onemocnění, které analyzují geny spojené s nádorovým onemocněním napříč čtyřmi hlavními třídami genomových změn.

1. FoundationOne® CDx¹⁴

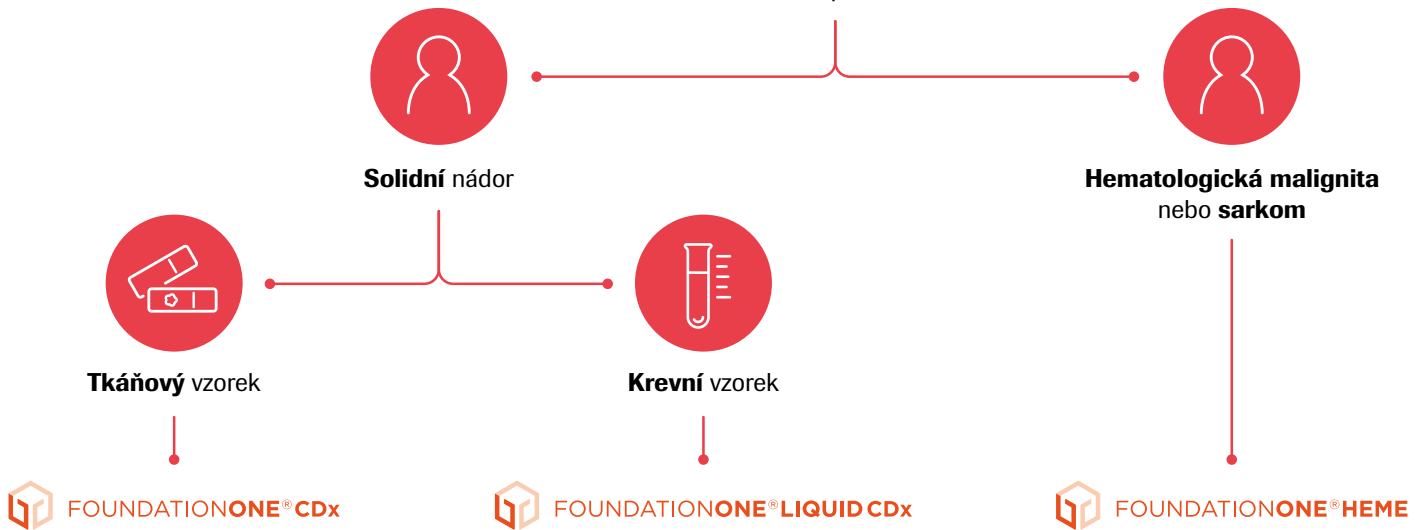
- Komplexně zkoumá genom nádoru z tkáňové biopsie pomocí technologie NGS (Next Generation Sequencing); celkový počet analyzovaných genů v panelu je 324.
- Stanovuje nádorovou mutační nálož (TMB) a mikrosatelitovou nestabilitu (MSI), což může pomoci při rozhodování o nasazení imunoterapie; kromě toho stanovuje vysokou ztrátu heterozygoty (LOH).
- Test byl schválen FDA k listopadu 2017.¹⁵

„National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines pro NSCLC důrazně doporučují širší molekulární profilování s cílem identifikovat vzácné řídicí mutace, pro které je dostupná účinná léčba, nebo pro konzultaci s pacientem ohledně možnosti zařazení do klinické studie. Širší molekulární profilování je klíčovou komponentou zlepšení péče o pacienty s NSCLC.“

NCCN Guidelines pro NSCLC Verze 6, 2020¹⁹



Jaký **typ nádoru** má váš pacient?



▲ Při výběru metody vyšetření je potřeba zvážit nejenom dostupnost vzorku a pohodlí pacienta při odběru, ale i rychlost dodání výsledku pro rozhodnutí o léčbě, která má např. u rychle progredujícího karcinomu plic velký význam.

2. FoundationOne® Liquid CDx¹⁶

- Komplexně zkoumá genom nádoru z tekuté biopsie. Tato méně invazivní metoda v porovnání s tkáňovou biopsií otevírá komplexní genomové profilování více pacientům, např. když tkáňová biopsie není možná nebo se z pacientova bezpečnostního hlediska nedá doporučit, protože nádor není dobře přístupný. Dále v případech, kdy není dostatek tkáně, tkáň není v dostatečné kvalitě k testování, nebo v situaci, kdy je tekutá biopsie preferenční volbou pacienta z důvodu pohodlnosti získání materiálu potřebného k analýze. Neposledním, avšak někdy velice důležitým faktorem

v rozhodování o vhodné volbě testu může být čas potřebný od rozhodnutí k testování po doručení jeho výsledku a rozhodnutí o léčbě. Zde tekutá biopsie jednoznačně šetří čas při získávání potřebného materiálu k testování (2 zkumavky plné krve) oproti získání tkáňového vzorku. Všechny výše zmíněné situace mohou často nastávat právě u pacientů s karcinomem plic.

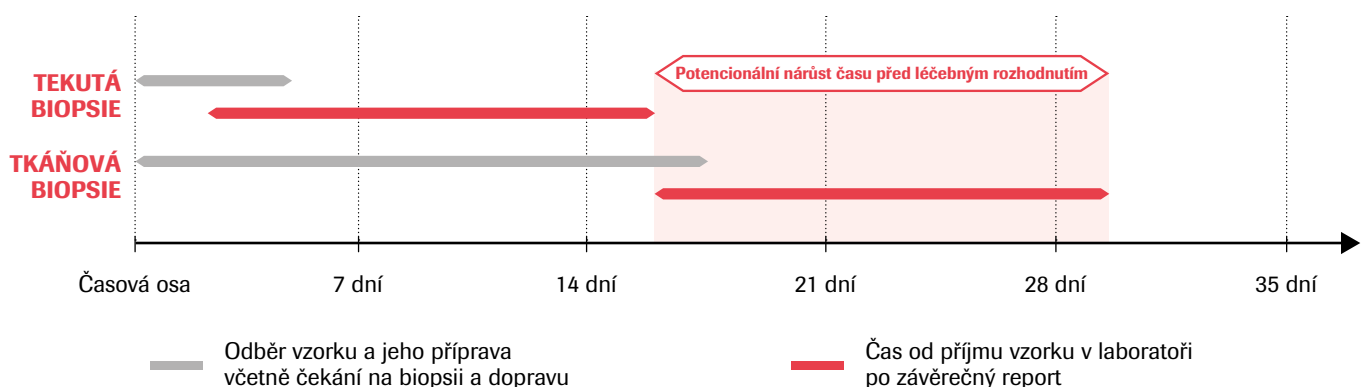
- Využívá technologii NGS k analýze 324 genů a několika genomových charakteristik, jako jsou MSI a nádorová mutační nálož získaná z krve (bTMB), stejně tak k analýze jednotlivých genů včetně všech NTRK fúzí. Oproti tkáňové biopsii

dokáže navíc reportovat množství nádorové frakce (TF) odvozené z množství nádorové DNA z krve. Tato informace může být použita jako výzkumný biomarker hodnotící odpověď na léčbu.

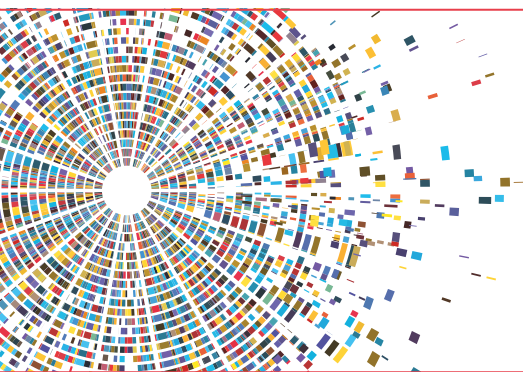
- Test byl schválen FDA v srpnu 2020.¹⁷

3. FoundationOne® Heme¹⁸

- Designován k analýze a interpretaci informací z DNA analýzy 406 genů a RNA analýzy 265 nejčastěji fúzovaných genů v hematologických malignitách a sarkomech.
- Stejně jako ostatní testy FoundationOne reportuje MSI a TMB.



▲ Typický čas spojený s komplexním genomovým profilováním založeným na tekuté biopsii vs. na vzorku tkáně



„Měly by být preferovány multiplexové sekvenovací panely všude tam, kde jsou dostupné, před mnohočetnými testy jednotlivých genů, a to z důvodu identifikace jiných léčebných možností mimo EGFR, ALK, BRAF a ROS1.“

ASCO schvaluje CAP/IASLC/AMP guidelines pro karcinom plic, 2018^{20,21}

laboratoří. U služby FoundationOne® Heme je termín doručení do 3 týdnů.

Pevně věříme, že testy FoundationOne mohou pomoci nalézt léčbu šitou na míru i vašim pacientům. Potřebujete-li více informací, navštivte www.foundationmedicine.cz nebo nás kontaktujte na czech.foundationmedicine@roche.com, rádi vám poradíme. Těšíme se na spolupráci!

Závěrečný report

Velkou výhodou testů FoundationOne® CDx, FoundationOne® Liquid CDx a FoundationOne® Heme je doručení závěrečných výsledků v přehledném a jasně srozumitelném závěrečném reportu. Ten poskytuje ucelené informace o genomových

změnách a charakteristikách nádoru daného pacienta a zároveň informuje o užití jak on-label terapie, tak off-label terapie nebo o vhodných klinických studiích, do kterých může být pacient potenciálně zařazen. Závěrečný report je doručen u služeb FoundationOne® CDx a FoundationOne® Liquid CDx do 2 týdnů od obdržení vzorku FM

Zjistěte, jak vypadá náš závěrečný report.



Ing. Thomas Poláček

ROCHE s.r.o., Pharma Division

Kontakt: thomas.polacek@roche.com

V Roche má na starosti vše kolem Foundation Medicine, od uvedení produktů na trh až po řešení komunikace se zákazníky v rámci jednotlivých zakázek. Ve svém volném čase nejraději sportuje, cestuje nebo griluje.

LITERATURA

1. Rozenblum AB et al. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 258–268.
2. Schwaederle M, Kurzrock R. *Oncoscience* 2015; 2: 779–780.
3. Mansinho A et al. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 563–565.
4. Frampton GM et al. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1023–1031.
5. Drilon A et al. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3631–3639.
6. Hirsch FR et al. *Lancet* 2016; 388: 1012–1024.
7. Baumgart M. *Am J Hematol Oncol* 2015; 11: 10–13.
8. Chakravarty D et al. *JCO Precis Oncol* 2017; <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.17.00011>. [Epub ahead of print].
9. *Global Oncology Trends Report 2018. Report by IQVIA Institute for Human Data Science.* Dostupné na: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2019.pdf> (Datum přístupu: srpen 2020).
10. Gagan J, Van Allen EM. *Genome Med* 2015; 7: 80.
11. Schrock AB et al. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3281–3285.
12. Rankin A et al. *Oncologist* 2016; 21: 1306–1314.
13. Suh JH et al. *Oncologist* 2016; 21: 684–691.
14. *FoundationOne®CDx Technical Specifications, 2020.* Dostupné na: www.roche.foundationmedicine.com/flcdxtech (Datum přístupu: srpen 2020).
15. *FoundationOne®CDx FDA Approval, 2017.* Dostupné na: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/foundationone-cdx-p170019> (Datum přístupu: srpen 2020).
16. *FoundationOne®Liquid CDx Technical Specifications, 2020.* Dostupné na: https://www.foundationmedicine.cz/content/dam/rfm/cz_v2-cs_cz/FILC-Dx_ExUS_TechnicalSpecs.pdf (Datum přístupu: duben 2021).
17. *FoundationOne Liquid CDx FDA Approval, 2020.* Dostupné na: <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/445c1f9e-6cbb-488b-84ad-5f133612b721> (Datum přístupu: srpen 2020).
18. *FoundationOne®Heme Technical Specifications, 2017.* Dostupné na www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-heme (Datum přístupu: Červen 2019).
19. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2020, June 2020.* Dostupné na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Datum přístupu: srpen 2020).
20. Kalemkerian GP et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 911–919.
21. Lindeman NI et al. *J Mol Diagn* 2018; 20: 129–159.

Pravděpodobně každá země na světě nyní čelí omezením způsobeným virem SARS-CoV-2. Vzhledem ke způsobu přenosu tohoto viru je doporučeno dodržovat sociální distanci. Toto opatření se dotýká nás všech, nevyjímaje onkologických pacientů a jejich lékařů.

Jak NAVIFY a technologie mohou pomoci onkologickému pacientovi během pandemie COVID-19

Ing. JAROSLAV VOHÁNKA, Ph.D., MBA
ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

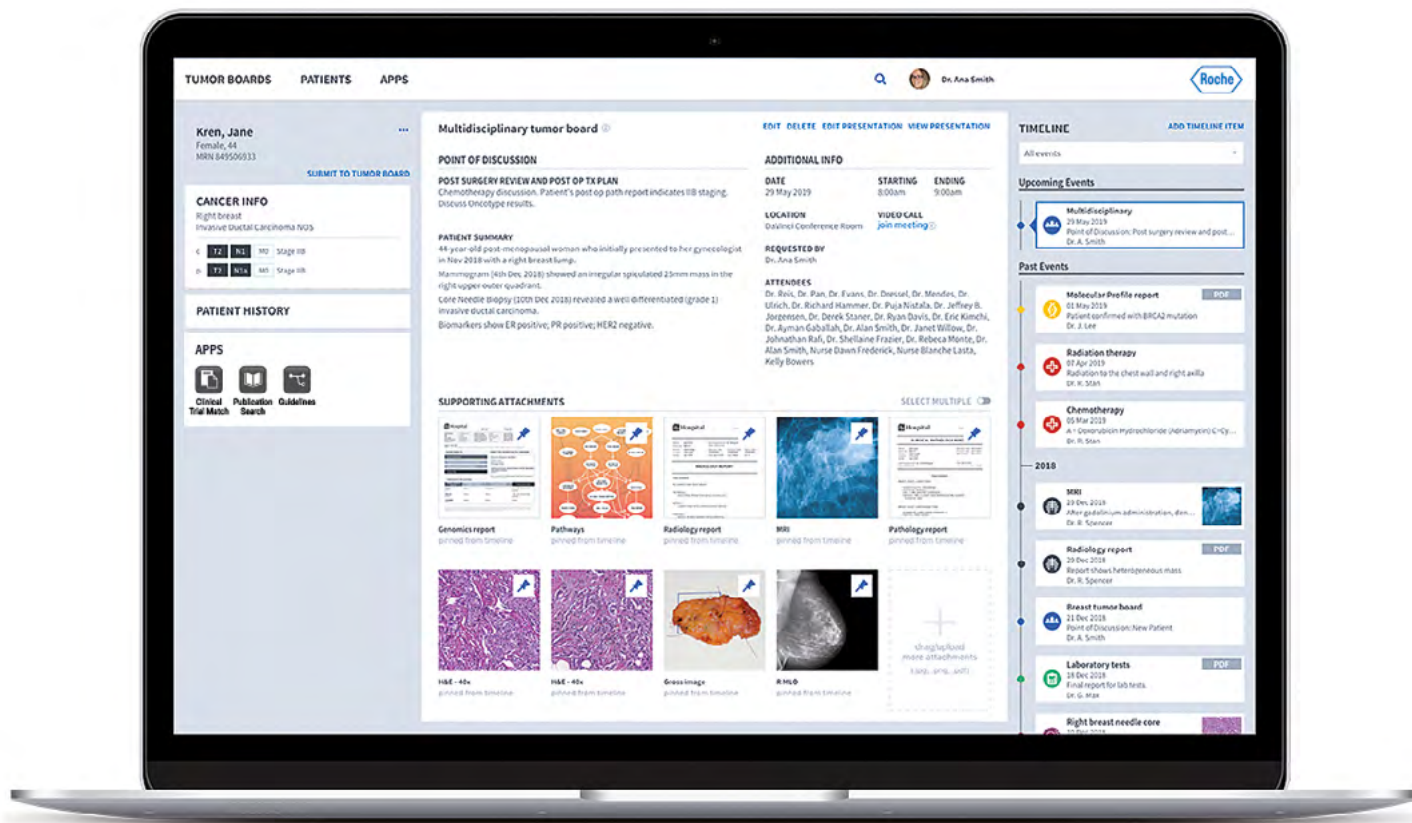
The *Lancet Oncology* publikovalo editorial¹ popisující světovou onkologii a praktiky očekávané v budoucnosti. Autoři shrnují situaci, která může vést nejen ke změnám výzkumu, ale i samotné medicíny, mj. jak se zredukuje mezinárodní cestování a naopak vzroste práce na dálku pomocí telemedicíny. Článek *Marano et al.*² popisuje perspektivu managementu onkologického pacienta před, během a po léčbě v době pandemie.

Jak vypadala situace onkologických pacientů v době pandemie COVID-19 u českých pacientů, zjišťovala organizace Hlas onkologických pacientů; získaná data a výsledky byly diskutovány během zasedání onkologické společnosti.^{3,4}

Z průzkumu, kterého se zúčastnilo 350 pacientů s maligním onemocněním v celé ČR, vyplývá, že přestože se velké množství onkologických pacientů obávalo zhoršení své nemoci v důsledku posunutí léčby nebo kontrolní prohlídky, nebyl v době nouzového stavu provoz onkologických center omezen. Omezena nebyla ani činnost multidisciplinárních týmů. „**Jediným omezením bylo odložení ambulantních kontrol u nemocných po ukončené terapii v odstupu několika měsíců, včetně odložení stagingových vyšetření zobrazovacími metodami,**“ říká doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, přednostka Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a předsedkyně

ČOS ČLS JEP. Podle ní byl tento odklad zpravidla na přání nemocných nebo po dohodě s ošetřujícím lékařem u bezpříznakového pacienta.

Je zajímavé, že organizace a fyzické setkávání odborníků multidisciplinárních týmů (onkolog, radiolog, radioterapeut, chirurg, patolog aj.) zůstaly (pouze s omezeními) prakticky nezměněné. Odborníci se setkávali v zásadě vždy fyzicky v zasedací místnosti a vedli dialog nad onkologickým pacientem. Možná vzhledem k větší závažnosti průběhu a množství covid-pozitivních pacientů se v Itálii rozhodli využívat vzdálených přístupů a organizace multidisciplinárních setkání online. Od 9. března 2020, kdy se vláda rozhodla zamezit všem meetingům, aby se vyvarovala dalšímu rozšiřování COVID-19, se činnost multidisciplinárních týmů úplně zastavila na čtrnáct dní. Poté bylo rozhodnuto multidisciplinární tým převést na „Smart multidisciplinární tým“, využívající dedikovanou onkologickou platformu NAVIFY® Tumor Board (Roche Diagnostics Information Solutions; Belmont, CA).⁵ Tato platforma umožňuje do systému vkládat patientská data důležitá k rozhodování během multidisciplinární diskuse. Všechna data jsou tak dostupná všem členům komise před konáním setkání. Platforma umožňuje také detailně zaznamenat všechny kroky před a po léčbě. Software dokáže vygenerovat prezentaci pomocí jednoho kliku. Pro online přenos byl vybrán software G Suite for Educational®: Hangouts Meet, umožňující propojit až 250 účastníků a zároveň sdílet obrazovku. Pomocí této online technologie bylo bez velkých problémů diskutováno již 38 pacientů. Zkušenosti s novou metodou jsou samozřejmě omezené, ale prozatím pozitivní.



V České republice již úspěšně probíhá pilotáž platformy NAVIFY® Tumor Board, včetně využití online přenosu,

a pevně věřím, že ROCHE s.r.o. je v případě potřeby připravena tuto online platformu nabídnout všem onkologickým

centrům, která by o vzdálenou prezentaci měla zájem.



Ing. Jaroslav Vohánka, Ph.D., MBA

Roche s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: jaroslav.vohanka@roche.com

Ve společnosti Roche pracuje od roku 2007. V letech 2016–2018 vedl molekulární, tkáňovou a sekvenční skupinu.

Od ledna 2019 je součástí oddělení DIS (Diagnostics Information Solutions) s cílem zavést nejnovější řešení pro onkologické multioborové týmy a pomoci jim v klinickém rozhodování. Volný čas tráví především s rodinou, na zahradě, na rybách nebo na výletech.

LITERATURA

1. *The Lancet Oncology COVID-19: global consequences for oncology.* *Lancet Oncol.* 2020; 21: 467. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3)
2. Marano L, Marrelli D, Roviello F. *European Journal of Surgical Oncology* Cancer care under the outbreak of COVID-19: a perspective from Italian tertiary referral center for surgical oncology. *Eur J Surg Oncol.* 2020; (xxxx): 19-20 <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.004>
3. Zázpis ze schůze výboru ČOS ČLS J.E.P. ze dne 16. 6. 2020 ve FN v Motole
4. Fórum onkologů 5. 6. 2020 <https://www.links.cz/ceska-onkologicka-spolecnost-ds-jep/stanoviska-cos/priority-a-stanoviska-cos/dopady-pandemie-covid-19-na-onkologickou-lecibu/>
5. *How technology can help in oncologic patient management during COVID-19 outbreak*, Paolo Mercantini, Alessio Lucarini, Federica Mazzuca, Mattia Falchetto Osti Andrea Laghi. *Published: April 30, 2020* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.050>



V období od ledna do září 2020 jsme měli možnost si v Masarykově onkologickém ústavu vyzkoušet nové programy zabývající se vyhledáváním vhodných pacientů do klinických studií. S našimi poznatky bychom vás rádi seznámili v následujících řádcích.

Jak najít vhodného účastníka klinického hodnocení

Mgr. HANA BLAHYNKOVÁ

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav (MOÚ) v Brně

Co je klinické hodnocení?

Klinické hodnocení je několikaletý výzkum, kterého se dobrovolně účastní pacienti nebo zdraví jedinci. Jde o proces vývoje nového léčivého přípravku s cílem prokázat kvalitu, účinnost a bezpečnost zkušného léku.¹ V ideálním případě je na konci procesu výzkumu registrace léku a jeho následné zavedení do běžné praxe.

Jak již bylo řečeno, objektem hodnocení je buď zdravý (např. u studií s očkovací látkou), nebo nemocný jedinec. Vlastní zařazení hodnocených jedinců se řídí zákony, podléhá přísné kontrole úřadů a etických komisí. Účast v klinické studii sice představuje pro nemocné pacienty možnost získat nově vyvíjený lék dříve, než je obecně dostupný, ale nese s sebou riziko nežádoucích účinků léčby, které nebyly ještě dostatečně prozkoumány.

Najít vhodného kandidáta pro klinickou studii je jeden z nejtěžších úkolů. Subjekt hodnocení musí splnit všechna vstupní kritéria, nemít žádné vylučovací kritérium, musí být dostatečně fyzicky a psychicky silný na klinickou studii, která s sebou mnohdy nese mnoho nároků, jako jsou krevní odběry, vyplňování dotazníků, častější kontroly na radiologii, nezřídka speciální testy na očním či plicním oddělení nebo v interní ambulanci. Hledáme-li pacienta pro onkologický výzkum, musíme všechny tyto otázky zodpovědně zvážit a uvědomit si, zda je

přínos pro pacienta adekvátní a zda je pacient schopen všechny výše zmíněné procedury zvládnout. Fáze klinického hodnocení začínají od prvotní fáze I a končí IV. fází těsně před uvedením léčivého přípravku na český trh.

Masarykův onkologický ústav

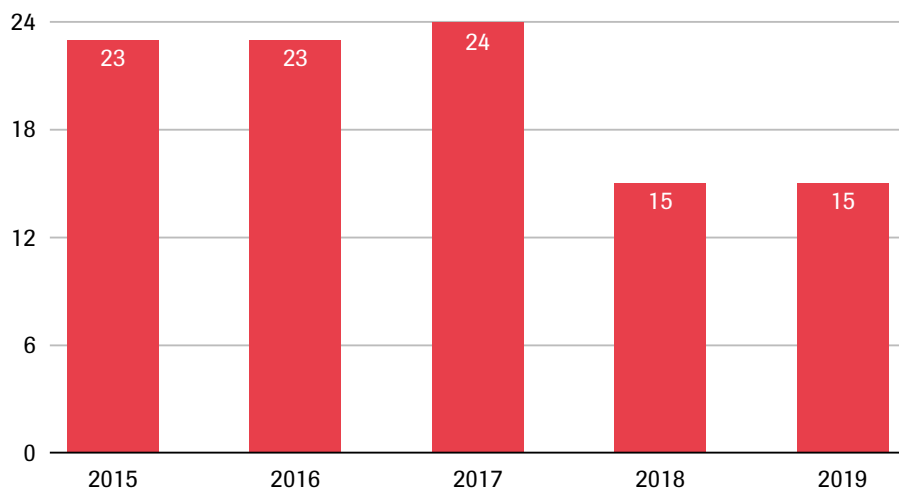
Masarykův onkologický ústav byl založen v roce 1935 a za dobu jeho existence se z něj stalo špičkové pracoviště onkologické léčby. Klinické studie zde mají dlouhou tradici. V 70. letech 20. století spolupracovala nemocnice na vývoji nové chemoterapie s farmaceutickou firmou Lachema a od roku 2000 jsou každoročně v MOÚ zahajovány na dvě desítky nových klinických studií.² Součástí MOU je i samostatné Oddělení pro klinické

hodnocení, které bylo založeno již v roce 2000 a dnes zaměstnává 14 studijních koordinátorek a 3 data manažerky. Provoz tohoto oddělení je naprosto klíčový pro nábor nových pacientů. Prvotní výběr pacientů vhodných pro klinickou studii probíhá na ambulanci lékaře, indikačních komisích nebo lůžkovém oddělení nemocnice. Pokud lékař ošetřuje pacienta, u kterého se domnívá, že by pro něj testovaná léčba byla přínosem, kontaktuje Oddělení klinického hodnocení a konkrétní studijní koordinátorku. Pacientovi stručně vysvětlí základní informace o studii a posílá jej ke koordinátorce. Každá studijní koordinátorka má na starosti 2–4 studie s aktivním nábořem pacientů a zná detailně protokol studie, takže je schopná onkologovi případně pomoci při kontrole vstupních/výstupních kritérií. Koordinátorky jsou nezbytné při komunikaci s pacientem. Mají dostatek času pacientovi vše vysvětlit, zodpovědět všechny jeho dotazy. Pokud se pacient rozhodne pro účast v klinické studii, podepíše informovaný souhlas a studijní koordinátorka naplánuje veškeré procedury nutné pro screening. Jestliže pacient těmito procedurami úspěšně projde, je randomizován a začíná léčebnou část studie. I v této fázi jsou studijní koordinátorky pacientovi stále nablízku, ochotny vše vysvětlit, poradit a poskytnout podporu v případě nesnází.

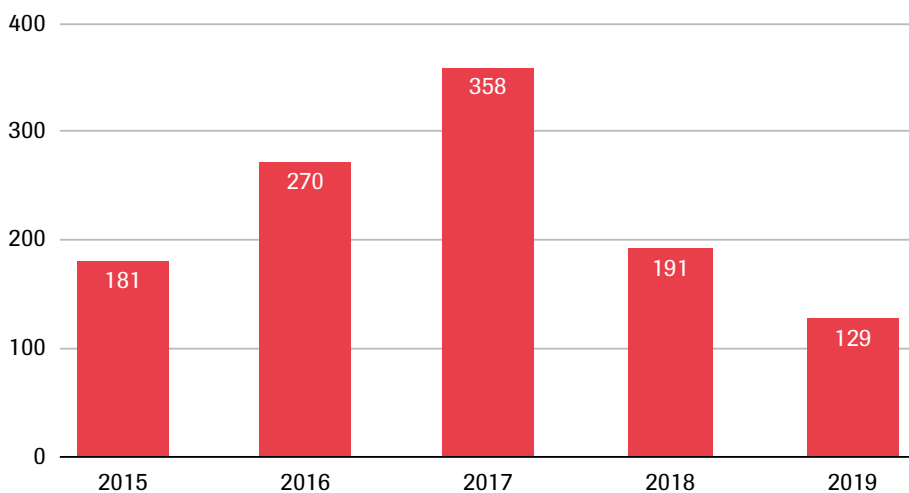




KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY



▲ Graf č. 1: Počty zahájených klinických studií



▲ Graf č. 2: Počty nově zařazených pacientů do klinických studií

Počet studií na Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) zobrazuje graf č. 1. Oblastmi klinických studií jsou nejčastěji karcinom prsu, kolorektální karcinom, melanom, gastrointestinální, plicní, urologické a gynekologické malignity. Naším cílem je zvážit, zda není možno pacientovi kromě léčby standardní nabídnout některou z novějších léčebných metod či postupů.

Hledání vhodných kandidátů

Hledání vhodných kandidátů, kteří jsou schopní a ochotní participovat v klinické studii, je stále složitější. Pacienti stojí před nelehkým rozhodnutím. Jejich ošetřující onkolog nemusí mít přístup nebo

vybavení nutné pro účast v klinické studii, a proto rozhodnutí vstoupit do studie s sebou nese i větší zátěž při cestování do speciálních onkologických center, seznamování se s novým prostředím, personálem. Pacienti mají mnohdy obavy týkající se:

- nežádoucích účinků léčby;
- nového lékaře, na kterého se budou obracet v případě problémů;
- nutnosti finančně se podílet na studii;
- doby trvání studie;
- schopnosti i nadále chodit do práce;
- možnosti pokračovat v léčbě v případě, že se studie u nich projeví jako prospěšná.

Tyto otázky a strach z neznáma mohou být jednou z překážek nábora do klinických studií. Pacient je mnohdy odkázaný

„pouze“ na informace od lékaře a ošetřujícího týmu. Doplňující informace nebo zkušenosti s klinickou studií jsou dostupné na internetu, ale ve velké míře pouze v anglickém jazyce, který je především pro starší pacienty velkým problémem. Uvádí se, že až 75 % studií končí předčasně, protože centra provádějící klinický výzkum nejsou schopná najít vhodné kandidáty.³

Tento trend provádění klinických studií není ale jen o ochotě, neochotě a zájmu pacienta, ale i o stále náročnějším „designu“ klinických studií. Protokol studií jde ruku v ruce s vývojem nových léků, který je – především v onkologické oblasti – stále více specifikovaný a cílený. Molekulární biologie je nedílnou součástí cílené terapie nádorů založené na genetické mutaci.⁴ Tyto genové mutace, typ nádoru, existence měřitelných lézí, stav hormonálních receptorů, předléčenost pacienta, komorbidita pacienta, současně užívané léky a laboratorní výsledky pacienta patří ke stěžejním vstupním kritériím. Tato, ale i další vstupní kritéria bývají velmi detailní, a tak i přes naši aktivní činnost směřující k vyhledávání pacientů bývá nábor velmi pomalý a náročný. Zatímco před 10 lety probíhaly studie, v nichž se počet pacientů pohyboval i v desítkách, dnes jsou takové studie výjimečné. Tento přísný výběr kandidátů je časově velmi náročný. V MOU funguje zavedený systém práce, postupů a interního softwaru, s jehož pomocí se snažíme dané podmínky co nejlépe zvládnout. Počty pacientů ve studii znázorňuje graf č. 2.

Spolupráci klinického onkologa a Oddělení klinického hodnocení považujeme za klíčovou v oblasti nábora pacientů do studií. Zástupci oddělení se pravidelně zúčastňují lékařských porad, kde informují o stavu studií v MOU a jejich současném nábore. Zároveň se začali zúčastňovat i indikačních komisí, kde může dojít k prvotnímu zachytu nových pacientů. Současně dbáme na plnohodnotné a aktualizované údaje v nemocničním informačním systému, v němž si každý



kompetentní zaměstnanec MOU může projít seznam aktivních studií s náborem pacientů.

Nedávno si studijní koordinátorky vyzkoušely funkčnost nových programů, které mají za cíl pomoci vyhledat vhodné kandidáty do klinických studií. Tyto programy využívající umělou inteligenci by v budoucnosti mohly být plně kompatibilní s nemocničním informačním systémem a zjednodušit tak práci při hledání.

si lze měnit na základě požadavků nemocničního zařízení. Když jsme tyto informace zadávali do systému, program vyhodnotil, zda pacient splňuje vstupní kritéria pro některou z klinických studií. Výhodou tohoto „testování“ pacientů bylo propojení se všemi centry v České republice, která klinická hodnocení provádějí. Pacientovi pak bylo možné nabídnout centrum, které bylo nejbližší jeho bydlišti. Studie software hledal propojením s portálem www.clinicaltrials.gov.

Po tomto vložení dat program pracoval již samostatně.

Práce s programy, které mají pomoci s vyhledáváním pacientů do studií, se již stávají součástí běžné praxe v zahraničí. U nás stále narážíme na jazykovou bariéru – všechny programy byly v anglickém jazyce, s čímž je spojena nekompatibilita s nemocničním informačním systémem. Pokud by v budoucnosti bylo možné „propojit“ tyto programy s informačním systémem nemocnice, značně by se tím zvýšil potenciál pro ulehčení práce při hledání pacientů. Vzhledem k počtu studií, které mají jednotlivé koordinátorky na starosti (2–4 s aktivním náborem), je pro nás zatím reálné si informace z protokolu „udržet“ v hlavě. Práce s programy vyhledávajícími klinické studie je tedy vhodná především pro centra s větším množstvím probíhajících studií. Zároveň se ukázalo, že současný systém vyhledávání pacientů pro klinické studie je na MOU zcela funkční.

Tím, jak se stávají klinické studie stále specifitější pro daný typ onemocnění, je hledání pacientů náročnou součástí naší práce. Doufáme, že se nám i v budoucnosti bude dařit tyto pacienty nacházet a nabízet jim kvalitní péči v oblasti klinických studií. Práce s takzvanou „umělou inteligencí“ vyhledávající možné účastníky klinického hodnocení má velký potenciál do budoucna a při propojení s nemocničním informačním systémem by mohla být významným pomocníkem při náborech pacientů.



Firma Roche vyvíjí program NAVIFY® podporující klinické rozhodování, jehož aplikace NAVIFY® Clinical Trial Match app je určena k vyhledávání klinických studií. Zde se zadávají základní údaje o pacientovi, jako například typ nádoru, TNM klasifikace, předléčenost pacienta, rozsah onemocnění dle RECIST klasifikace, hormonální a genové složení nádoru apod. Rozsah zadávaných informací

Bohužel jsme ale narazili také na nevýhodu týkající se omezeného množství dat, která jsou na portálu clinicaltrials.gov dostupná. Nejsou zde nahrána kompletní vstupní a výstupní kritéria studií, tudíž byla nutná naše následná manuální kontrola. Pokud jsme chtěli pracovat s kompletními daty z protokolů studií, bylo nutné celá vstupní a výstupní kritéria zadávat manuálně do programu.



Mgr. Hana Blahynková

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav (MOÚ) v Brně, Žlutý kopec 7, Brno
Kontakt: hana.blahynkova@mou.cz

Absolventka Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, obor Všeobecná sestra. Více než 5 let pracuje na oddělení klinického hodnocení MOU, má zkušenosti s koordinací, data-managementem a nově i start-up koordinací klinických studií.

LITERATURA

1. <http://www.sukl.cz/klinicke-hodnoceni-leku>
2. <https://www.mou.cz/>
3. <https://www.patientcentra.com/patient-recruitment-insights/patients-open-to-clinical-trials-but-cant-find-them>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120722/>



Chemoterapie je nedílnou součástí managementu pacientek s onkologickou diagnózou. Přestože bylo v rámci odstraňování nežádoucích účinků chemoterapie dosaženo v poslední době významných úspěchů, léčba chemoterapií indukované alopecie (CIA) zůstává stále terapeutickým problémem, který je spojen se zhoršením tolerance onkologické léčby a celkové kvality života.

Chladicí čepice pro redukci výskytu chemoterapií indukované alopecie

Ing. VERONIKA CIBULOVÁ

Pacientská organizace VERONICA, z.ú.

CIA je zapříčiněna působením chemoterapeutika na vlasový folikul, je závislá na typu chemoterapeutika a bývá ve většině případů reverzibilní. Historicky byla zkoušena řada postupů za účelem snížení výskytu a závažnosti projevů CIA. Jejich podstatou je omezení prokrvení vlasové části hlavy po dobu podávání chemoterapie a z toho plynoucí redukce kontaktu buněk vlasového folikulu s toxickou látkou. Zatímco užití farmakologických metod nepřineslo pozitivní výsledky, nasazování tzv. skalpového turniketu (speciální pomůcka pro stlačení cév ve vlasové části hlavy) prokázalo pozitivní efekt u CIA po podání doxorubicinu. Tato metoda však nedoznala širšího využití,

zejména kvůli výskytu častých nežádoucích účinků, mj. bolestí hlavy.

Řízená hypotermie vlasaté části hlavy pomocí chladicí čepice vede k vazokonstrikci kožních cév a představuje zavedenou metodu, která je běžně využívána ke snížení incidence CIA v mnoha zemích po celém světě. Efektivita metody byla ověřena řadou prospektivních studií. Pacienti s hypotermií vlasaté části hlavy si při aplikaci chemoterapie zachovali signifikantně vyšší hustotu vlasů (měřeno trichometrem) než kontrolní skupina. Za efektivní použití čepiček je v literatuře považováno, pokud 80 % pacientek vypadá méně než 50 % vlasů, resp. ztráta

VERONICA
pacientská
organizace

Pacientská organizace Veronica sdružuje pacientky s karcinomem endometria, vulvy, vaječníků, děložního hrdla a ženy s genetickou mutací BRCA 1 a BRCA 2.

www.pacientska-organizace.cz

vlasů není tak výrazná, aby musely nosit paruku.

Nyní probíhá na Gynekologicko-porodnické klinice VFN a 1. LF v Praze klinická studie s cílem prokázat, zda využití prototypu chladicí čepice s výměnnými chladicími gely sníží incidenci alopecie.

MUDr. Lukáš Dostálek, vedoucí investiční klinické studie, říká: „*Naše metoda je založená na ruční výměně chladicího média. Její výhodou je nižší pořizovací cena a logistická jednoduchost vyplývající z absence jednotky nutné k ochlazování okruhu. Vyvinuli jsme systém chlazení založený na výměně chladicích gelů v látkové čepici vlastní výroby, které šije bývalá pacientka. Chladicí gely jsou před vložením do čepice umístěny do mrazáku o teplotě -21 °C a poté přímo vloženy do látkové čepice. Je nutné v průběhu chemoterapeutického cyklu čepice s gely několikrát vyměnit.*“

Za účelem ověření teplotní stability systému byl proveden experiment, kdy byly do prototypu umístěny tři tepelné senzory zaznamenávající teplotu zařízení při kontaktu s vlasovou částí hlavy. Test provedl fyzik z Fyzikálního ústavu Akademie věd České republiky.

PhDr. Šárka Slabá, Ph.D., klinická psycholožka Gynekologicko-porodnické kliniky ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, říká:



▲ Šicí dílna a šití látkových čepiček



„Vlasy jsou pro většinu žen důležitou součástí jejich vzhledu a identity. Pokud jsou se svými vlasy spokojené, jsou spokojené i samy se sebou. Je to jeden z prvních vnějších znaků, které vnímáme v interpersonálním kontaktu a který také, svým způsobem, vypovídá o „své nositelce“ – jakou má náladu, jak o sebe pečuje apod.

Podle posledních studií až 50 % žen s rakovinou považuje vypadávání vlasů za nejvíce traumatický aspekt chemoterapie. Pro 8 % z nich dokonce tak traumatický, že by ze strachu z vypadávání vlasů léčbu dokonce odmítly. Z psychologických aspektů se nejčastěji uvádí, že ženy, které ztratí vlasy při chemoterapii, vykazují oproti ženám s rakovinou, které nepřišly o vlasy, nižší sebevědomí, vyšší míru úzkosti a nižší kvalitu života.

Dalším traumatizujícím bodem je to, že pro mnohé pacientky je vypadávání vlasů signálem pro okolní svět, že mají rakovinu. Pokud nechtějí sdílet tuto informaci s ostatními, často se obávají tohoto vedlejšího účinku chemoterapie více než jiných komplikací léčby. Mohou tak alopecii vnímat jako neustálou připomínku nemoci/léčby, která navíc zabraňuje udržet jejich diagnózu v soukromí. Následuje pocit, že musí lidem o diagnóze říct, i když nechtějí.

Každá žena je jiná, a to platí i ve způsobu, jak se se ztrátou vlasů vyrovnává. Ty, které se s faktem vypadávání vlasů vyrovnávají lépe, jsou ženy s funkčním rodinným zázemím, dobrým sebehodnocením a také optimistickým náhledem na svět. Hůře se s alopecii vyrovnávají ženy, které jsou v nefunkčních vztazích, s nízkým sebevědomím

a zvýšenou mírou úzkosti. To však neplatí stoprocentně, stejně jako ve všem i zde jsou výjimky.

Pro všechny je však největší motivací se uzdravit, a to přes všechny překážky. Pokud ale můžeme léčbu ovlivnit a snížit vedlejší účinky už tak traumatizující léčby/nemoci (využití chladících čepiček), přispíváme tím ke zvýšení kvality života pacientek, což je jistě cíl, který stojí za to.“

Mgr. Dana Strachotová, zdravotní sestra Onkogynekologického stacionáře ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, která se stará o pacientky se zhoubnými gynekologickými nádory, vysvětluje:

„Závažné gynekologické onemocnění a jeho léčba pomocí chemoterapie je náročné období, ani v tomto období ale žena nepřestává být ženou. Kromě zdravotních otázek, které jsou vždy na prvním místě, řeší i jiné problémy. Velmi nepříjemně ženy vnímají ztrátu vlasů, která je vedlejším účinkem některých léků podávaných při léčbě.

Naše pacientky se velmi ochotně zapojují do experimentálního užívání chladící čepičky, i když úspěch není stoprocentně zaručen. Aplikace chladu na vlasovou část hlavy po dobu cca 4–6 hodin není nic příjemného, ale pacientky většinou jdou do této akce s nadšením a ochotou jistě nepohodlí vydržet.

Od žen opakovaně slyšíme, že i kdyby se nám podařilo zachránit alespoň část vlasů nebo se nám podařilo zkrátit období bez vlasů o několik týdnů nebo měsíců, chtějí tuto čepičku používat.“



▲ Sestra Eva Římalová s chladícím gelem v Onkogynekologickém stacionáři



▲ Chladicí gely nakoupené díky podpoře společnosti Roche, Diagnostics Division



Ing. Veronika Cibulová

Pacientská organizace VERONICA, z.ú., Na Folimance 2155/15, Praha 2
Kontakt: info@pacientska-organizace.cz

Je tajemnicí pacientské organizace VERONICA a ředitelkou nadačního fondu Hippokrates, který zpřijemňuje stonání závažně nemocným pacientkám s gynekologickými malignitami v Onkogynekologickém centru VFN v Praze. Nadační fond kultivuje prostředí, kde se pacientky léčí, poskytuje jim a jejich příbuzným informační materiály a pořádá celorepublikové osvětové kampaně propagující prevenci některých závažných gynekologických onemocnění.



Poruchy glukózové homeostázy podmiňující vzestup glykemie nad fyziologické rozmezí vedly od původního zjištění k potřebě hodnocení koncentrace glukózy v tělesných tekutinách. Zpočátku se jednalo o moč jako nejdostupnější zdroj informace. Přítomnost glukózy se prokazovala orientačně testovacími proužky a vedle toho kvantitativně polarimetricky. Z vyšetření moče se prováděl screening diabetu, který se však ukázal jako nepřesný, neboť renální práh pro glukózu byl velmi variabilní a řada pacientů s déle trvajícím diabetem nebyla včas odhalena. Vyšší hladiny glykemie totiž podmiňovaly narůstající nálož glukózy v primitivní moči, která aktivovala mechanismy zpětné resorpce zejména v proximálních tubulech ledvin prostřednictvím zvýšené exprese sodíko-glukózových transportérů SGLT2. Tímto mechanismem nebyla v moči ani při vyšších glykemiích, např. kolem 15 mmol/l, detekována glukóza. Moč se tudíž ukázala jako nevhodná, a to jak pro detekci diabetu, tak pro jeho další posuzování v rámci terapie.

Glykovaný hemoglobin v klinické praxi 2020

prof. MUDr. JAN ŠKRHA, DrSc.

3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN

Velmi brzy se proto testování zaměřilo na krev jako základní zdroj potřebné informace. Vedle enzymového stanovení glykemie využívajícího hexokinázovou nebo glukózooxidázovou reakci při fotometrickém stanovení v laboratoři se v sedmdesátých letech 20. století objevily první glukometry, které umožnily, aby si pacient mohl provádět přesnější vyšetření glykemie dokonce sám. Ještě před čtyřiceti lety nosil pacient na některých pracovištích do laboratoře eppendorfské zkumavky s pufrem, do nichž si sám doma nabíral kapilární krev do kapiláry. Brzy však zcela převládly glukometry, jejichž vývoj vedl postupně jednak k mnohem přesnějším výsledkům, jednak k jednodušší obsluze.

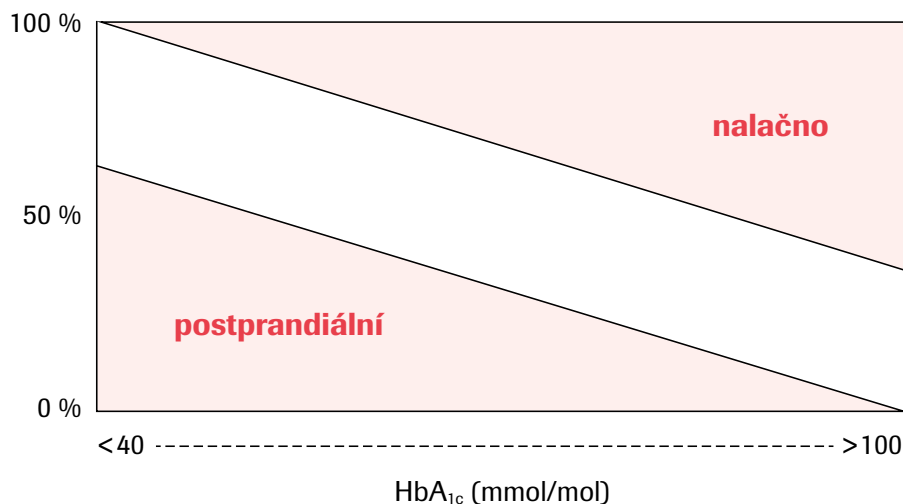
Výsledky velkých klinických studií u diabetu 1. typu (studie DCCT) i 2. typu (studie UKPDS), které se zaměřily na sledování diabetiků od stanovení diagnózy, ukázaly, že lepší kompenzace diabetu od počátku onemocnění vede k lepší prognóze onemocnění, tedy k nižšímu rozvoji cévních komplikací. Obě studie již využívaly u každého pacienta nejen monitoraci glykemie, ale i glykovaný hemoglobin.

Glykovaný hemoglobin jako ukazatel kompenzace diabetu

Objevení neenzymové glykace, tedy děje, při němž se váže glukóza na protein bez přítomnosti enzymu, vedl k širokému studiu proteinů a změn, které jsou touto reakcí podmíněny. Ukázalo se, že pozměněné molekuly proteinů vedou ke změně jejich vlastností, z nichž mnohé se podílejí na rozvoji komplikací diabetu. Celý proces je však daleko složitější, neboť právě vyšší koncentrace glukózy podmiňuje i další změny, jako např. oxidační stres aj.

Jednou z molekul, která podléhá neenzymové glykaci, je i hemoglobin. A právě jeho jedna frakce, HbA_{1c}, se stala zdrojem poznatků o dlouhodobém stavu diabetu. Výsledek glykace je totiž závislý jednak na koncentraci glukózy v daném prostředí a jednak na biologickém poločasu proteinu, který podléhá glykaci. Průměrná doba „životu“ hemoglobinu je dána biologickým poločasem erytrocytů, jejichž průměrná životnost je 120 dnů. Glykovaný hemoglobin integruje koncentrace glukózy za poslední tři měsíce před měřením. Je však třeba uvést, že efekt procesu glykace se nepromítá do hodnoty HbA_{1c} po celé tři měsíce stejně, ale že největší vliv má poslední měsíc před stanovením, který ovlivňuje hodnotu HbA_{1c} až z padesáti procent. Naopak první ze tří měsíců se promítá nejméně, zhruba deseti procenty.

Během dne dochází k oscilacím glykemií a je třeba rozlišit glykemie nalačno a glykemie postprandiální. Zatímco u zdravého jedince je kolísání glykemií poměrně homogenní a v úzkém pásmu hodnot, zcela jiná je situace při diabetu. A právě velká variabilita glykemií může způsobovat u jednotlivých pacientů zcela odlišné hodnoty HbA_{1c}. Je třeba uvést, že glykemie nalačno se promítají především do vyšších hodnot HbA_{1c}, tedy u pacienta se zřetelnější dekompenzací podmiňující již vyšší „denní startovací“ glykemie.



▲ Obr. 1: Podíl postprandiální glykemie a glykemie nalačno na glykovaném hemoglobinu HbA_{1c}



Naopak postprandiální glykemie ovlivňují nižší hodnoty HbA_{1c}, jak popsal Monnier (viz obr. 1).¹ Hodnoty HbA_{1c} jsou tudíž výsledkem poměrně složité interakce, na níž se významně podílí i samotná míra variability glykemií. Prudké výkyvy glykemie s výraznými poklesy do hodnot pod 3,0 mmol/l a následnými vzestupy i přes 15 mmol/l mohou značně změnit výslednou hodnotu HbA_{1c} v porovnání se stabilizovaným stavem. Podle toho, jak je pacient stabilizován a jak se mění jeho glykemie v dlouhodobém období, se mohou měnit i hodnoty glykovaného hemoglobinu. Proto vedle glykemií, z nichž můžeme usuzovat na krátkodobou variabilitu vyjadřovanou např. standardní odchylkou či variačním koeficientem, je možno hodnotit i HbA_{1c} jako ukazatel dlouhodobé variability a v časové řadě, např. roku či několika let, posuzovat i variabilitu glykovaného hemoglobinu.

U diabetiků má variabilita glykemií i dlouhodobá variabilita glykovaného hemoglobinu vliv na rozvoj komplikací. Ukázalo se, že vedle výše glykemií a tím i výše HbA_{1c} ovlivňuje právě jejich variabilita úroveň oxidačního stresu jako významného patogenetického mechanismu rozvoje komplikací.² Tyto poznatky se promítají v současné době do moderní léčby diabetu. Průběh glykemií a jejich variabilita jsou významně ovlivněny právě volenou léčbou. Zatímco intenzivní léčba inzulinem může podmiňovat rychlé změny glykemií, a tedy vést ke značné oscilaci, léčba perorálními antidiabetiky vede vesměs k časově pomalejším oscilacím glykemií. Do toho se může navíc promítat i změněný charakter sekrece inzulinu u diabetu 2. typu s opožděnou a prodlouženou druhou fází sekrece.

Do výsledné hodnoty HbA_{1c} se jistě promítá životnost erytrocytů, a proto nepřekvapí, že u pacientů s hemoglobinopatiemi může být hodnocení tohoto parametru problematické a pak se může využít hodnocení fruktosaminu, tedy plazmatického ukazatele krátkodobější kompenzace,

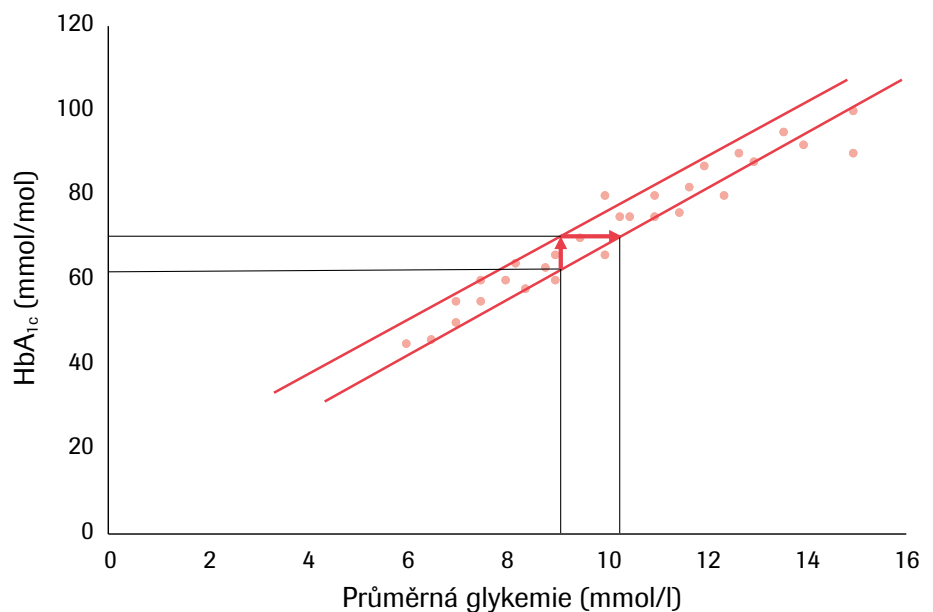
kteřý odpovídá přibližně jen dvoutýdennímu průměru glykemií, neboť se jedná převážně o glykovaný albumin. Právě zkrácená životnost erytrocytů vede k myšlence, že výsledná koncentrace HbA_{1c} není jen závislá na glykačním procesu, ale důležité je i odbourávání. A právě rychlost deglykace, jak prokázaly i studie s fruktosaminem, může ovlivnit výslednou hodnotu HbA_{1c}.³ Tento děj ovlivněný aktivitou fruktosamin-3-kinázy je podmíněn její genetikou, která pak přispívá k výsledné úrovni deglykačního procesu.⁴

Kromě uvedených vlivů se dále mohou promítat u konkrétního pacienta i některé vlivy metabolické (hyperbilirubinemie, uremie, alkoholismus) nebo užívání léků (vitamin C a E), které též ovlivňují ať již oxidační stres či přímo proces glykace.

hodnoty jsou podkladem při rozhodování o volbě léčby.

Nové parametry hodnocení kompenzace diabetu

Individuální situace, v níž se nachází diabetik se zřetelem k aktuální hodnotě HbA_{1c}, není proto jednoduchá z hlediska své interpretace. Z tohoto pohledu nepřekvapí, že aktuální hodnota HbA_{1c} neodpovídá u konkrétního pacienta stejné průměrné hodnotě glykemie jako u jiného pacienta, byť počítané za poslední tři měsíce glukózovým senzorem. Znamená to, že při zpracování velké skupiny diabetiků se získá grafická závislost obou proměnných, která se promítá do pásu a nikoli do přímky (viz obr. 2).



▲ Obr. 2: Vztah mezi průměrnou glykemií a glykovaným hemoglobinem HbA_{1c}

Je tedy zřejmé, že hodnota HbA_{1c} může být značně individuální, i když základní proces tvorby biochemickým dějem je jednoznačný. Z tohoto hlediska se klinické využití HbA_{1c} při posuzování dlouhodobé kompenzace diabetu promítá více do hodnocení škály, a tedy vývoje v určitém časovém období, než v absolutizaci jednoho vyšetření. Na druhé straně je nezpochybnitelné, že HbA_{1c} poskytuje základní informaci o stavu diabetu a jeho

Určité hodnotě HbA_{1c} pak přísluší interval průměrných glykemií, a naopak jedné průměrné glykemie odpovídá interval hodnot HbA_{1c}. Studium nesrovnalostí výsledků HbA_{1c} s hodnotami fruktosaminu a průměrnými glykemiemi vedlo k průkazu tzv. **glykačního gapu (GGap)**, který vyjadřuje rozdíl mezi naměřenou glykací vyjádřenou hodnotou fruktosaminu a HbA_{1c} na základě regrese obou parametrů.³ Vedle toho byl navržen ještě



tzv. index glykace hemoglobinu (**hemoglobin glycation index, HGI**), který je rozdílem stanoveným na podkladě regrese mezi průměrnou glykemií a HbA_{1c}.

Využití glukózového senzoru pro kontinuální monitoraci glykemie CGM u diabetiků vedlo k diskusi o stanovení odhadovaného HbA_{1c} (estimated HbA_{1c}, eHbA_{1c} nebo též eA_{1c}). Průměrná glykemie z CGM poskytuje přesnou informaci u daného pacienta, na jejímž základě komise expertů navrhla nový pojem místo eHbA_{1c} označený jako „**glucose management indicator**“ (GMI).⁵ Tento parametr byl analyzován ve studiích využívajících senzory CGM a na základě získaných výsledků byl odvozen jeho výpočet s hodnotami odpovídajícími HbA_{1c} podle IFCC:

$GMI \text{ v mmol/mol} = 12,71 + 4,70587 \times \text{průměrná glykemie [v mmol/l]}$

Hodnoty GMI jsou zpřesněním vyjádřené kompenzace diabetu u daného pacienta a jsou určeny k vedení léčby. To vysvětluje i název tohoto parametru. Analýzy ukázaly, že jeho hodnota je buď vyšší, nebo nižší než naměřená hodnota HbA_{1c}, nicméně rozdíl mezi laboratorně změřeným HbA_{1c} a GMI u daného pacienta zůstává poměrně stabilní.⁵ GMI umožňuje více individualizovat cíle léčby. Pokud je GMI nižší než změřený HbA_{1c}, může indikovat více riziko hypoglykemie a tím i vést k úpravě (snížení) dávek inzulínu. Naopak GMI vyšší než HbA_{1c} je signálem, že jsou vyšší glykemie, a v tom případě může vést k navýšení dávek inzulínu. Je jasné, že toto nové vyjadřování kompenzace platí hlavně pro diabetiky 1. typu, případně 2. typu léčené inzulínem. Pro diabetes 2. typu léčený antidiabetiky kromě inzulínu nejsou data ve vztahu k těmto parametrům k dispozici.

Vedle uvedených parametrů se v monitorovacím systému CGM včetně FGM (flash glucose monitoring, okamžité monitorování glykemie) používaném u diabetiků využívá hodnocení

setrvání v požadovaném rozpětí glykemií 3,9–10,0 mmol/l, označené jako TIR (time in range). Vyjadřuje se procentem času ze 24 hodin. Současně se hodnotí doba strávená v hypoglykémii a dále v hyperglykémii, obojí též v procentech z denní doby. Cílem je, aby TIR bylo co nejvyšší, aspoň 70 %, kdežto doba s hodnotami pod 3,9 mmol/l by měla být menší než 5 %. Kontinuální senzory tak posouvají možnosti kompenzace i její úpravy dále. Mezi TIR a HbA_{1c} byl doložen inverzní vztah u diabetiků 1. i 2. typu.⁶

HbA_{1c} jako ukazatel rizika komplikací

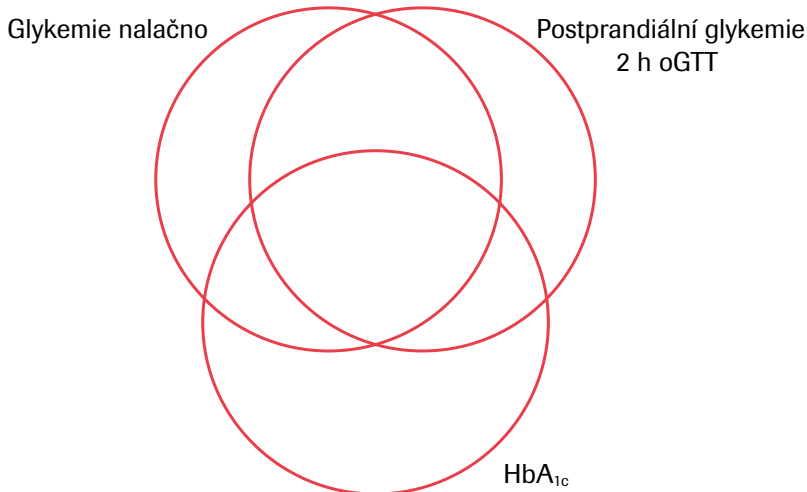
Obě velké studie (DCCT a UKPDS) ukázaly, že stav kompenzace diabetu stanovený glykovaným hemoglobinem ovlivňuje riziko rozvoje cévních komplikací. Glykovaný hemoglobin se tak stal prognostickým markerem těchto změn. Studie DCCT prokázala exponenciální nárůst mikrovaskulárních komplikací u diabetu 1. typu při zvyšující se hodnotě HbA_{1c} nad 7 %. Podobnou závislost uvedla studie UKPDS u diabetu 2. typu, kdežto makrovaskulární komplikace vykazovaly u těchto pacientů méně výrazný vzestup s narůstající hodnotou HbA_{1c}. Vedle absolutní hodnoty měla výrazný efekt i dlouhodobá variabilita glykemií promítající se do hodnot HbA_{1c}, takže jeho vyšší variabilita podminila větší rozvoj komplikací.² Proto byl v dalších studiích u diabetu 2. typu kladen důraz na co nejlepší kompenzaci v intervenované skupině s cílem přiblížit HbA_{1c} normálním hodnotám. V těchto studiích (např. ACCORD) došlo v důsledku intenzivní léčby k častějšímu výskytu hypoglykemií s možnými kardiovaskulárními důsledky. Při hlubší subanalýze se ukázalo, že právě u osob s vyšším glykačním indexem hemoglobinu (HGI) byla vyšší mortalita, kdežto hodnocení HbA_{1c} nemuselo poskytnout vysvětlení.⁷ Jednalo se tudíž o podskupinu diabetiků, u nichž se uplatnil rozdíl v glykaci mezi laboratorně

nahodnoceným HbA_{1c} a skutečnou průměrnou glykemií.

HbA_{1c} a diagnostika diabetu

Porucha glukózové homeostázy podmiňující zvýšené glykemie vede k riziku cévních změn. HbA_{1c} jako indikátor těchto změn byl proto navržen jako diagnostický ukazatel rizika. Z tohoto hlediska může být jeho zvýšená hodnota považována za parametr určující diagnózu diabetu. Na základě provedených analýz ve studiích byl HbA_{1c} navržen jako kritérium pro diagnózu diabetu vedle glykemie nalačno a glykemie během orálního glukózového tolerančního testu (oGTT).⁸

V USA se stal od r. 2012 glykovaný hemoglobin HbA_{1c} (nebo též A_{1c}) součástí kritérií určujících diagnózu diabetu vedle glykemie nalačno a glykemie za 2 hodiny po požití glukózy při oGTT, přičemž hodnota $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) se stala hranicí pro diagnózu diabetu. Bylo to po mnohaleté standardizaci metod pro glykovaný hemoglobin probíhající v USA. Srovnání tří parametrů v diagnostice diabetu, tj. glykemie nalačno, glykemie za 2 hodiny při oGTT a HbA_{1c}, však ukázalo tři jen zčásti se překrývající množiny pacientů s diabetem.⁹ Jenom 26 % osob diagnostikovaných jako diabetici pomocí glykemie nalačno nebo glykemie po 2 hodinách oGTT mělo současně zvýšenou hodnotu HbA_{1c} ($\geq 6,5\%$), zatímco 55 % diabetiků diagnostikovaných podle HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ splňovalo kritéria diabetu podle glykemií. Tyto rozdíly konkretizují naše představy o překrývání pozitivních diagnostických nálezů a naopak ukazují, jak se liší diagnostika diabetu provedená podle glykemických kritérií nebo podle HbA_{1c}. Populace diabetiků tudíž není v obou případech identická. Schematicky je možno tuto situaci znázornit částečně se překrývajícími kružnicemi vyjadřujícími množinu pacientů s diabetem stanoveným podle glykemie nalačno, glykemie po 2 hodinách při oGTT nebo pomocí HbA_{1c} (viz obr. 3).



▲ Obr. 3: Diagnostika diabetu podle glykemie nalačno, glykemie při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c})

V České republice na rozdíl od USA nepoužíváme HbA_{1c} jako diagnostické kritérium diabetu, neboť neproběhla poměrně náročná standardizace stanovení HbA_{1c} v rámci laboratoří. HbA_{1c} byl navržen pouze jako možný screeningový ukazatel u prediabetu (viz doporučený postup ČDS pro prediabetes, www.diab.cz),¹⁰ kdežto potvrzení diagnózy diabetu je

založeno na glykemických kritériích. Je třeba mít na paměti, že aktuální situace charakterizovaná ať již glykemií nalačno, do níž se promítá zejména noční regulace glukózy homeostázy (včetně např. jaterní glukoneogeneze), nebo postprandiální glykemií, která je výsledkem jak sekrece inzulínu, tak jeho účinku v cílových tkáních, se zcela liší od glykovaného

hemoglobinu, jehož hodnota je závislá na procesu glykace, ale i deglykace v průběhu řady týdnů. Tyto rozdíly je třeba mít na paměti při posuzování těchto laboratorních ukazatelů, které se však mohou dobře doplňovat při hodnocení dlouhodobé situace u diabetiků.

Závěr

HbA_{1c} poskytuje i v současné době základní informaci o stavu kompenzace diabetu, i když se ukázalo, že ke správnému posouzení jsou potřebné některé korekce (GGap, HGI, GMI). Zároveň může být využit jako prognostický ukazatel pro rozvoj pozdních (cévních) komplikací. Přestože byl zaveden i do diagnostiky diabetu, jeho posuzování v rámci potvrzení diagnózy diabetu může přinášet obtížnou interpretaci, neboť se v rámci diagnostiky neuvážují zmíněné korekce podmíněné rozdíly mezi glykací a primárními glykemiemi. Dosud však HbA_{1c} zůstává důležitým biomarkerem v diabetologii.



prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

3. interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN

Kontakt: jan.skrha@lf1.cuni.cz

Vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze, od r. 1979 pracuje na III. interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, kde je od r. 1996 vedoucím Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus. Zabývá se především biochemií a patofyziologií diabetu a jeho komplikacemi. Je autorem pěti monografií, řady kapitol v monografiích, více než 300 odborných sdělení v časopisech. Od r. 1990 je členem výboru České diabetologické společnosti, od r. 2018 jeho předsedou. Je místopředsedou České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Působil ve výboru zahraničních společností (European Association for the Study of Diabetes – EASD a Federace dunajských symposií), je zástupcem České lékařské společnosti v European Union of Medical Specialists se sídlem v Bruselu. Od r. 2006 zastává funkci prorektora Univerzity Karlovy.

LITERATURA

1. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003, 26, 881–885.
2. Škrha J, Šoupal J, Škrha J jr., Prázný M. Glucose variability, HbA_{1c} and microvascular complications. *Rev Endocrine Metabol Disorders* 2016, 17, 103–110.
3. Nayak AU, Singh BM, Dunmore SJ. Potential Clinical Error Arising From Use of HbA_{1c} in Diabetes: Effects of the Glycation Gap. *Endocrine Reviews* 40, 2019, 988–999.
4. Škrha J jr., Muravská A, Flekač M et al. Fructosamine 3-kinase and glyoxalase I polymorphisms and their association with soluble RAGE and adhesion molecules in diabetes. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl 2): S283–S291.
5. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A_{1c} From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018, 41, 2275–2280.
6. Ohigashi M, Osugi K, Kusunoki Y et al. Association of time in range with hemoglobin A_{1c}, glycated albumin and 1,5-anhydro-D-glucitol. *J Diab Invest* 2020, doi: 10.1111/jdi.13437.
7. Hempe JM, Liu S, Myers L, McCarter RJ, Buse JB, Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2015, 38, 1067–1074.
8. Nathan DM, Balkau B, Bonora E et al. International Expert Committee Report on the Role of the A_{1c} Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32, 1327–1334.
9. Diabetes Prevention Program Research Group: HbA_{1c} as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015, 38, 51–58.
10. Perušičová J, Pelikánová T, Škrha J, Kvapil M, Šmahelová A. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. 2015, 12, 20–22.



Tromboembolická nemoc (TEN) je multifaktoriální onemocnění, kdy je při hodnocení rizika trombofilie významné i určení molekulárně genetických znaků. Z nich mají nejzásadnější klinický význam stanovení mutace FV Leiden (1691G>A) a mutace genu pro protrombin (20210G>A). Analyzátor cobas z 480 PCR je zástupcem nejnovější generace rodiny LightCycler® (f. Roche). Byl navržen speciálně pro IVD a má vysoký výkon v kombinaci s vynikající detekcí fluorescenčního signálu. Využívá formát mikrotitrační destičky (max. 96 testů v jednom běhu) a má 6 optických detekčních kanálů. Analyzátor byl testován v molekulárně genetické laboratoři Trombotického centra VFN a 1. LF UK v Praze. Cílem bylo posoudit senzitivitu detekce vzorků s různými kombinacemi genotypů Leidenské (F5), resp. protrombinové (F2) mutace. Z každého vzorku byla vytvořena ředící řada o pěti stupních s klesající koncentrací, přičemž koncentrace posledního ředěného vzorku se již nacházela pod výrobcem doporučeným detekčním dilučním limitem. Z výsledků je patrné, že i vzorky s velmi nízkou koncentrací byly vyhodnoceny správně a bez chybové hlášky.

Výsledky zkušební analýzy přístroje cobas z 480

doc. MUDr. TOMÁŠ KVASNIČKA, CSc., Ing. JAN KUDERNA

Trombotické centrum, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚLBDL), Všeobecná fakultní nemocnice (VFN) a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy (1. LF UK), Praha

Význam detekce hereditárních trombofilních stavů spojených s TEN

Dle doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP (www.csth.cz) mají z molekulárně genetických vyšetření při pátrání po trombofilním stavu spojeném s TEN za dnešního stavu vědomostí zásadní klinický význam pouze určení mutace FV Leiden

(1691G>A) a mutace genu pro protrombin (20210G>A). Vyšetření těchto dvou genetických stanovení doporučujeme zdravotnickým zařízením indikovat pouze selektivně:

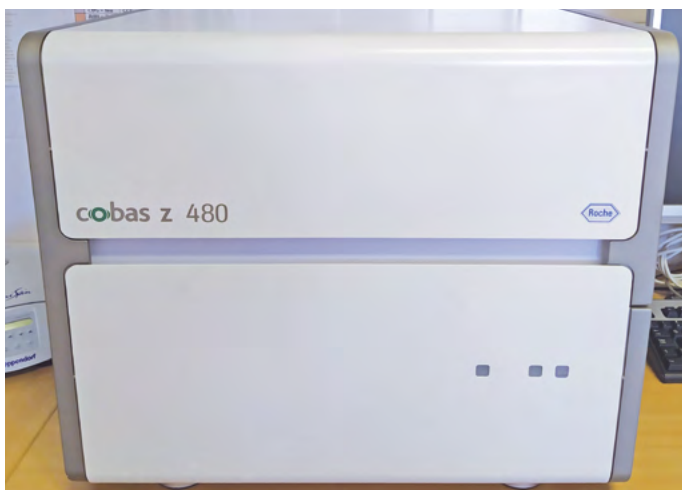
- a) před zahájením kombinované perorální hormonální kontracepce a/nebo hormonální substituční léčby estrogény (HRT) u žen s pozitivní osobní anamnézou prodělané TEN, nebo s pozitivní rodinnou anamnézou

výskytu TEN u příbuzných v první linii (matky, otce, vlastních sourozenců a dětí probanda);

- b) u osob se stavem po prodělané idiopatické TEN, při pátrání po vyvolávající příčině a kvůli rozhodování o délce antikoagulační léčby (viz doporučení 9. konsenzu ACCP);
- c) u žen po opakovaných 3 potratech v 1. trimestru gravidity, nebo u každé ztráty plodu po tomto období gravidity;
- d) u těhotných žen s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou prodělané TEN (1. linie příbuzenstva), nebo s komplikacemi v graviditě (při těžkých formách preeklampsie, retardaci plodu anebo po abrupci placenty);
- e) z jiných indikací po vyšetření v trombotickém centru.

Pozn.: Při pozitivním záchytu uvedených mutací je vhodné provést tato vyšetření i u příbuzných prvního stupně, pokud se u nich vyskytují další rizika spojená s trombofilii (u dětí ale až po 12 letech jejich věku, pokud k tomu nejsou jiné důvody).

Mimo vyšetření FV Leiden (1691G>A) a mutace genu pro protrombin (20210G>A) jsou vyšetření jiných polymorfismů spojených s TEN indikována ve vybraných případech pouze trombotickými centry a provádějí je pouze laboratoře s ověřenou a prováděnou externí kontrolou kvality. Dalším předpokladem



▲ Obr. 1: Analyzátor cobas z 480



▲ Obr. 2: Podavač mikrotitrační destičky



▲ Obr. 3: Čtečka čárového kódu

je dokumentovaná pravidelná vnitřní kontrola kvality u každé série vyšetření.

Analyzátor cobas z 480

Analyzátor **cobas z 480** (obr. 1) slouží k amplifikaci a detekci nukleových kyselin pomocí metody PCR v reálném čase a byl vyvinutý především k aplikacím v oblasti *in vitro* diagnostiky. Analyzátor disponuje až šesti detekčními kanály.

Hardware samotného analyzátoru se kromě připojeného záložního zdroje příliš neliší od LightCycler® 480, stejně jako zásady a postupy správného zacházení s ním. Diody informují uživatele o stavu hardwaru. Podavač mikrotitrační destičky je ovládán jediným tlačítkem, umístěným vedle těchto diod (obr. 2). V módu IVD se mikrotitrační destičky i kit s reagensii načítají do systému přes čárový kód pomocí čtečky, což eliminuje možnost použití reagensii po uplynutí data jejich expirace (obr. 3).

Dále uživatel volí počet vzorků, přičemž první (A1) a druhá (B1) pozice jsou obsazeny pozitivní a negativní kontrolou. Po pojmenování či označení jednotlivých vzorků načtených z LISu uživatel volí typ testu, tedy zda chce analyzovat pouze F2, resp. F5, či jejich kombinaci. Typ testu lze zvolit hromadně vybráním všech vzorků. Vlastní laboratorní práce spočívá ve smíchání pouze dvou reagensii,

fotosenzitivního MasterMixu (F2F5 MMX) a kofaktoru reakce (F2F5 COF). Laboranti mohou být zpočátku zaskočení výrazně vyššími reakčními objemy, kdy se k připravené 25µl směsi přidává 25 µl izolované DNA. Po spuštění PCR běhu zasunutím podavače je již analýza trvající přibližně hodinu a půl a stejně tak i výsledné vyhodnocení dat v režii

samotného analyzátoru a jeho IVD softwaru.

V záložce Results se poté uživatelé zobrazuje, jestli byly kontroly a celkový běh platné, a současně i výsledky pro jednotlivé vzorky. Ty je pak možné exportovat do LISu nebo stáhnout a zálohovat v podobě PDF souboru (obr. 4).

cobas® 4800



cobas F2F5 Test Report

Start of run:	16-Nov-2020 08:53:46	Printed By:	Labmanager
System:	c4-CZC1162X1L	MWP ID:	MD93632305
Serial No.:	z 480: 50427	F2F5 Test Kit-ID #1:	QA2F264990L0039
Test version:	1.0.0	Lot / Exp Date:	F26499 / Jan-2021
Operator:	Labmanager	Comments:	Testing02

Run name 16-NOV-2020 08:53 F2F5

Test status: VALID

Controls

Position	Sample ID	Kit	Control Type	Result	Flags	Accepted by
A01	QA2F264990L0039	1	Positive Control	Valid		
B01	QA2F264990L0039	1	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Kit	Result 1	Result 2	Flags	Accepted by
C01	1.	1	MUT F2	MUT F5		
D01	1.5x	1	MUT F2	MUT F5		
E01	1.10x	1	MUT F2	MUT F5		
F01	1.100x	1	MUT F2	MUT F5		
G01	1.1000x	1	MUT F2	MUT F5		
H01	2.	1	HET F2	MUT F5		
A02	2.5x	1	HET F2	MUT F5		
B02	2.10x	1	HET F2	MUT F5		
C02	2.100x	1	HET F2	MUT F5		
D02	2.1000x	1	HET F2	MUT F5		
E02	3.	1	HET F2	MUT F5		
F02	3.5x	1	HET F2	MUT F5		
G02	3.10x	1	HET F2	MUT F5		
H02	3.100x	1	HET F2	MUT F5		

▲ Obr. 4: Report s výsledky analýzy



Výsledky zkušební analýzy s různými dilucemi vzorků přístrojem cobas z 480

Pro zkušební analýzu a seznámení se s přístrojem bylo vybráno 14 vzorků (tab. 1) s různými kombinacemi genotypů pro Leidenskou mutaci a mutaci protrombinu. Z každého vzorku byla vytvořena ředící řada o pěti bodech s klesající koncentrací. Původní neředěný vzorek o počáteční koncentraci v desítkách ng/μl byl naředěn 5x, 10x, 100x a 1000x, přičemž koncentrace posledního ředěného vzorku se již nacházela pod výrobcem doporučeným limitem (<0,1 ng/μl). Po nahlédnutí do automaticky vytvořeného reportu je patrné, že i tyto vzorky s velmi nízkou koncentrací byly vyhodnoceny správně a bez chybové hlášky.

Závěr

Dle získaných zkušeností je obsluha analyzátoru **cobas z 480** nenáročná a intuitivní, podobně jako u zařízení Light-Cycler® 480. Možnost souběžné PCR analýzy více sledovaných oblastí jistě ocení laboratoře, které provádějí rutinní stanovení dvou nejčastějších genetických

Vzorek č.	Přibližná koncentrace DNA [ng/μl]					Genotyp*	
	Neředěný	5x	10x	100x	1000x	F5	F2
1	18,1	3,6	1,8	0,2	0,02	HOM	HOM
2	79,4	15,9	7,9	0,8	0,08	HOM	HET
3	31,9	6,4	3,2	0,3	0,03	HOM	HET
4	102,2	20,4	10,2	1,0	0,10	HOM	WT
5	34,2	6,8	3,4	0,3	0,03	HOM	WT
6	20,6	4,1	2,1	0,2	0,02	HET	HET
7	43,4	8,7	4,3	0,4	0,04	HET	HET
8	43,4	8,7	4,3	0,4	0,04	HET	WT
9	25,5	5,1	2,5	0,3	0,03	HET	WT
10	30,4	6,1	3,0	0,3	0,03	WT	HOM
11	30,8	6,2	3,1	0,3	0,03	WT	HET
12	37,2	7,4	3,7	0,4	0,04	WT	HET
13	33,3	6,7	3,3	0,3	0,03	WT	WT
14	66,1	13,2	6,6	0,7	0,07	WT	WT

* HOM = mutovaný homozygot, HET = mutovaný heterozygot, WT = wild type homozygot

▲ Tab. 1: Testovací vzorky a jejich genotyp

vyšetření v souvislosti s TEN (mutace faktor V Leiden a mutace pro faktor II protrombin). Ovládání softwaru je velmi logické a zaškolenému laborantovi dává v režimu IVD prakticky nulový prostor pro pochybení či nesprávné nastavení. V UDF (*user-defined workflow*) módu analyzátor slouží jako přizpůsobitelný a univerzální PCR termocyklér s real-time detekcí, který lze využít i pro libovolnou výzkumnou analýzu s vlastnoručně

nastavitelnými protokoly. Analyzátor **cobas z 480** splňuje účel, pro který byl primárně určen, což jsou rutinní diagnostické PCR testy, s rychlým workflow a vysokou senzitivitou detekce i u vzorků s velmi nízkou koncentrací analyzovaného genetického materiálu.

Práce byla podpořena projektem RVO-VFN64165. Použitá literatura k dispozici u autora textu.



doc. MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.

Vedoucí Trombotického centra, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Karlovo nám. 32, Praha 2, www.vfn.cz
Kontakt: tomas.kvasnicka@vfn.cz

Ing. Jan Kuderna

Klinický bioanalytik, Trombotické centrum, VFN, Karlovo nám. 32, Praha 2, www.vfn.cz
Kontakt: jan.kuderna@vfn.cz





V průběhu minulého roku přibyly do portfolia klinickochemických metod nové, patřící do skupiny specifických proteinů, která v poslední době zažívá rozvoj.

Rozšíření portfolia klinickochemických metod – metody NGAL, kalprotektin, volné lehké řetězce kappa (κ) a lambda (λ), α 1-mikroglobulin

RNDr. DANA SICHERTO VÁ, Ph.D.

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

NGAL

NGAL je marker využívaný při diagnostice akutního poškození ledvin, které může vést k akutnímu selhání ledvin. Jedná se o imunoturbidimetrické kvantitativní stanovení neutrofilního s gelatinázou asociovaného lipokalinu (NGAL) v lidské moči nebo EDTA či heparinizované plazmě. Tento test je nabízen jako Partner Channel od firmy Bioporto a v současné době ho lze použít pro **cobas c 501/502**.

Kalprotektin

fCAL turbo je souprava pro imunoturbidimetrické kvantitativní stanovení

fekálního kalprotektinu, neutrofilního proteinu, který je markerem zánětlivých onemocnění střevní sliznice. Souprava fCAL turbo pomáhá při diagnostice idiopatických střevních zánětů (IBD), konkrétně Crohnovy choroby (CD) a ulcerózní kolitidy (UC), a pomáhá při odlišení IBD od syndromu dráždivého tračníku (IBS) ve spojení s dalšími laboratorními a klinickými nálezy. Stanovení se provádí z lidské stolice (supernatantu). Metoda je nabízena jako produkt Partner Channel od firmy BÜHLMANN Laboratories, který lze v současné době použít pro **cobas c 501/502** (pro moduly **cobas c 701/702** a **cobas c 503** do budoucna).

Volné lehké řetězce kappa (κ) a lambda (λ)

Dosud byly pro stanovení volných lehkých řetězců kappa (κ) a lambda (λ), jakožto markerů pro diagnostiku mnohočetného myelomu ve spojení s dalšími laboratorními nálezy, používány na analyzátoch **cobas c 501/502** soupravy Freelite® Human Lambda a Human Kappa



▲ **cobas c 702**



Free od firmy The Binding Site (TBS) jako Partner Channel model 1 (bez distribuce ze strany Roche). Protože se Roche nepodařilo dosáhnout dohody ohledně rozšíření těchto testů i na další platformy a TBS preferuje nabízet zákazníkům své vlastní stolní analyzátoři, firma Roche spolupráci s TBS ukončila a uzavřela dohodu s firmou Diazyme. Nyní tak nabízí stanovení Kappa (κ) a Lambda (λ) Free Light Chains jako Partner Channel s exkluzivními distribučními právy. Jedná se o imunoturbidimetrické kvantitativní stanovení volných lehkých řetězců kappa a lambda v lidském séru na analyzátořích **cobas c 311/501/502**, **cobas c 503** a **cobas c 701/702**.

Spolupráce s The Binding Site byla ukončena v červnu 2020. TBS má stále v současné době zásobu prázdných souprav specifických pro test k sestavení reagenčních sad. Aplikace pro tyto reagence budou dostupné v **cobas**® linku minimálně do prosince 2021.

α 1-mikroglobulin

Nová metoda α 1-Mikroglobulin byla uvedena na trh jako Partner Channel od firmy Denka Co. Ltd. Jedná se o imunoturbidimetrické kvantitativní stanovení α 1-mikroglobulinu v moči na analyzátořích **cobas c 311/501/502**, **cobas c 503**, **cobas c 701/702** a **COBAS INTEGRA**® 400 plus. Ke kalibraci metody se používají analyt-specifické kalibrátory, taktéž od firmy Denka Co. Ltd, kontroly zůstávají stejné jako dříve (Precinorm PUC, Precipath PUC).

Společnost Roche soustavně pracuje na portfoliu klinické chemie nejenom zaváděním nových parametrů (NGAL a kalprotektin), ale i zajištěním spolehlivosti dodávek u metod Partner Channel (volné lehké řetězce kappa a lambda). V neposlední řadě probíhá ověřování kvality stávajících metod a hledají se nové

možnosti dalšího vylepšení – v tomto případě metody stanovení α 1-mikroglobulinu, která bude k dispozici jako Partner Channel.

Více informací najdete v příbalových letácích na portále DiaLog (<https://dialog1.roche.com/cz/lang/elabdoc>).



▲ **COBAS INTEGRA**® 400 plus



▲ **cobas c 501**



RNDr. Dana Sichertová, Ph.D.

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: dana.sichertova@roche.com

V Roche pracuje od roku 2014 na pozici aplikačního specialisty a produktového manažera SWA. Ve svém volném čase ráda sportuje a chodí na procházky s fenkou Barčou.



Společnost Roche Diagnostics s hrdostí oznamuje, že nedávno dosáhla velmi důležitého milníku v oblasti dodržování předpisů IVDR: Od společnosti TÜV-SÜD obdržela první „certifikát systému managementu kvality EU (IVDR)“, čímž bylo schváleno více než 700 katalogových čísel pro oblast sérologie a portfolia laboratorní koagulace. Přestože zbývá ještě hodně práce, jsme si ještě více jistí, že můžeme dosáhnout souladu s harmonogramem.

Roche Diagnostics přechází na IVDR – stav v únoru 2021

JANA TÝNSKÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Nové nařízení o diagnostice *in vitro* (IVDR 2017/746) vstoupí v platnost dne 26. května 2022. Vítáme toto nové nařízení o IVD, jehož cílem je zajistit hladké fungování trhu EU založené na vysoké úrovni ochrany zdraví pacientů a uživatelů.

Také naším cílem je plnit regulační požadavky a potřeby zákazníků zajištěním dostupnosti životně důležitých produktů.

Plán přechodu IVDR

- Naplánovali jsme IVDR transformaci našeho portfolia s označením CE a přidělili jsme přiměřený rozpočet a potřebné zdroje tak, abychom zajistili, že našich cca 2 600 produktů (katalogových čísel) bude včas připraveno na IVDR.
- V přípravné fázi jsme prošli portfolio Roche CE IVD a navrhli klasifikaci našeho portfolia IVD. V současné době probíhá kontrola technické dokumentace a posuzování shody.

- Roche se při certifikaci svých produktů spoléhá na dva oznámené subjekty – BSI Nizozemsko a TÜV-SÜD, určené k hodnocení shody s IVDR.



- Naše první audity systému řízení jakosti (QMS) a kontroly technické dokumentace byly schváleny v říjnu 2020 bez zásadních zjištění u vzorků přibližně 700 katalogových čísel portfolia sérologie (klinická chemie a Elecsys®) a laboratorní koagulace. Současně jsme obdrželi první „certifikát

systému managementu kvality EU (IVDR)“ pro příslušné QMS a kódy výrobků.

- Všechny ostatní systémy QMS související s IVDR jsou rovněž připraveny na audit oznámeným subjektem. V současné době probíhají kontroly technické dokumentace pro tyto produkty.

Harmonogram a posloupnosti

Po úspěšném absolvování auditů QMS bude mít Roche právo certifikovat a uvádět na trh produkty vyhovující IVDR. Rádi bychom tímto zákazníky ujistili, že u většiny našich produktů:

- změna IVDR nastane při zachování stávajícího katalogového čísla produktu, aby se minimalizovalo úsilí uživatelů našich produktů;
- změny IVDR nebudou mít vliv na složení, zamýšlené použití nebo charakteristiky našich IVD, které jsou aktuálně na trhu.



Jana Týnská

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: jana.tynska@roche.com

Jana Týnská nastoupila do společnosti Roche již před dvaceti lety. V současné době pracuje na oddělení Legal & SRQ na pozici Local Safety Officer. Do její náplně práce mimo jiné patří registrace ZP, sledování poprodejněho dozoru a hlášení nežádoucích příhod, zajišťování české produktové dokumentace a v neposlední řadě správa systému měření kvality ISO 9001. Miluje dobré víno a cestování.



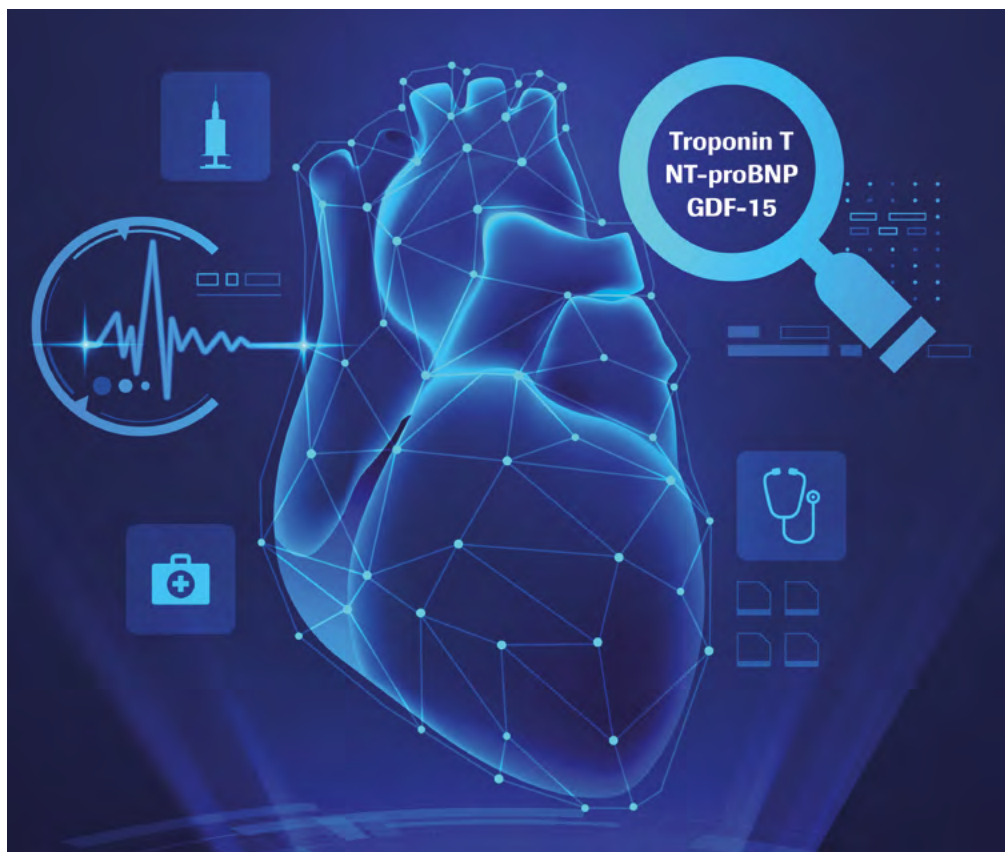
Moderní kardiologie se bez biomarkerů neobejde. Jejich stanovení se používá v diagnostice a indikaci a monitorování jak akutních, tak chronických kardiovaskulárních onemocnění. Téma multimarkerového přístupu rezonovalo také na posledních Imunoanalytických dnech, které se konaly koncem loňského roku v Plzni a byly přenášeny do online prostoru. O trojici nejvýznamnějších markerů, hs TnT, NT-proBNP a GDF-15, si v části nazvané „Kardio Trio“ povídala prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z Centra preventivní kardiologie FN Plzeň s MUDr. Petrem Lokajem, Ph.D., z Interní kardiologické kliniky FN Brno.

Reportáž z moderované diskuse Kardio Trio – IA2020

MUDr. TEREZA RÁDL

„Biomarkery se samozřejmě uplatňují v diagnostice nejrůznějších kardiovaskulárních patologií v čele s akutním infarktem myokardu (IM) a srdečním selháním. Svě místo ale mají také v oblasti určení prognózy konkrétního nemocného, kdy pomáhají rozhodnout o intenzifikaci nebo naopak zvolnění vhodné léčby. Jejich koncentrace je nutné korelovat s klinickým stavem nemocného, na druhou stranu doplnění skórovacích systémů

založených jen na klinických charakteristikách o biomarkery tyto nástroje významně zpřesňuje,“ uvedl MUDr. Lokaj a pokračoval: „Zatímco hs TnT (vysoce senzitivní Troponin T) a NT-proBNP (N-terminální prohormon natriuretického peptidu B) jsou již v klinické praxi široce používané, GDF-15 (růstový diferenciací faktor 15) je zatím spíše experimentální, nicméně ve FN Brno ho již k prognostikaci pacientů běžně využíváme. Jedná se o protizánětlivý cytokin, který reguluje stresovou odpověď na poškození buněk. V jeho koncentraci se odráží jakási suma celkové úrovně zánětu v organismu, respektive míry oxidačního stresu. Vzhledem k tomu, že





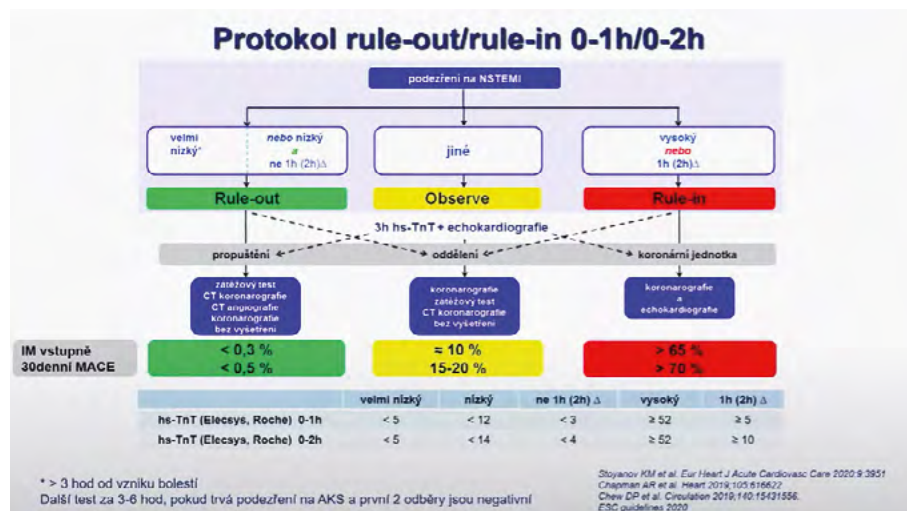
není specifický ani orgánově, ani pro určitou diagnózu, tak udává, jak kumulativně křehký a rizikový pacient je. Ačkoliv se jedná o skvělý prognostický nástroj, z předchozí literatury je zřejmé, že například v bezprostřední diagnostice AKS nepřináší oproti troponinu v podstatě žádnou další přidanou hodnotu. Jeho místo je tak spíše v dlouhodobém managementu pacientů.“

Obecně jsou biomarkery v diagnostice většinou využívány k tomu, aby pacienty rozdělily do dvou skupin – na ty, u kterých onemocnění s určitou pravděpodobností potvrdí, a na ty, u kterých ho naopak vyloučí. Mezi to může být případně vmezeřena ještě jedna přechodná skupina, u níž je nutné další vyšetřování nebo observace. Například senzitivita hs TnT pro vyloučení (rule-out) akutního koronárního syndromu (AKS) při použití vhodného protokolu je 99,1 % a negativní prediktivní hodnota 99,7 %. Pro potvrzení (rule-in) je ovšem specifita o něco nižší, pozitivní prediktivní hodnota dosahuje jen 72,5 %. Pokud je správně odebraný hs TNT nízký, o AKS se velmi pravděpodobně nejedná. Na druhou stranu vysoká koncentrace může být způsobena i jinými patologiemi. To nicméně souvisí s prognostickým významem markeru. Vzhledem k tomu, že jeho koncentrace stoupá při různých srdečních chorobách, lze na jejím základě v kombinaci s dalšími charakteristikami odhadovat celkové směřování nemocného. Na základě rizikovosti je pak vhodné upravit léčbu, například délku duální antiagregační terapie (DAPT) po primární koronární intervenci.

Prof. Rosolová připomněla, že zavedení srdečních troponinů do klinické praxe přineslo významné urychlení kardiologické diagnostiky. Ještě před několika dekádami se v odhalení ASK uplatňovaly markery, které jsou dnes považovány za spíše nesouvisející, jako je koncentrace leukocytů, rychlost sedimentace erytrocytů, AST nebo ALT.

Přelomový byl příchod dnes v tomto kontextu v podstatě už obsolentních myokardiálních izoenzymů kreatinkinázy (CK-MB) a myoglobinu. „Výhodou troponinů oproti starším markerům je, že jejich hladina začíná stoupat velmi časně po vzniku ischemie, koncentrace je signifikantně zvýšená již po jedné

V tomto smyslu přinesla zajímavá data studie APACE. Zařazeno do ní bylo celkem 718 pacientů s bolestí na hrudi, ať už kardiální, nebo nekardiální etiologie. U těch, u kterých byl potvrzen IM, byla koncentrace GDF-15 nad 1 560 ng/l spojena s 35% dvouletou mortalitou, ve srovnání s 0% mortalitou u těch, kteří měli



hodině. Kromě toho ale diagnostické okno přetrvává relativně dlouho a na rozdíl od CK-MB nebo myoglobinu tak správné diagnóze neuniknou ani pacienti, kteří mají bolesti na hrudi již delší dobu,“ sdělila a kolega MUDr. Lokaj ji doplnil: „Algoritmy s hs TnT počítají s jedním nebo dvěma odběry, podle jejich načasování a výsledku. Pokud přichází nemocný se symptomy probíhajícími v řádu hodin a první koncentrace je vysoká, pak se o IM velmi pravděpodobně jedná a druhý odběr již není potřeba. Na druhou stranu při nízké, ale nikoliv velmi nízké koncentraci prvního odběru je třeba provést druhý a pak se zpravidla řídit jejich rozdílem, tedy tzv. hodnotou „delta“. Dynamická změna delty svědčí pro AKS. Tento postup s dobou mezi odběry o trvání jedné nebo dvou hodin a rozdělením pacientů na rule-out, rule-in a skupinu k observaci preferují i recentní doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC).“

Po akutním залечení je u nemocných po IM na řadě dlouhodobé zajištění.

GDF-15 nižší. GDF-15 mělo významnou prediktivní hodnotu i u pacientů, kteří IM neprodělali. Tam znamenala koncentrace nad 886 ng/l dvouletou mortalitu okolo 7%. „V případě, že má pacient, který se akutně léčí pro IM, koncentraci GDF-15 nad hodnotu cut-off, pak to může znamenat apel na jeho důkladnější farmakologické zajištění například ACE inhibitory nebo beta-blokátory, respektive to ospravedlňuje prodloužení hospitalizace až do úplné stabilizace. GDF-15 v tomto kontextu představuje jedinečný nástroj. K prognostikaci se sice užívají i srdeční troponiny, přesné hodnoty cut-off ale nejsou zcela stanoveny. Samostatnou kapitolou je prognostikace pacientů, jejichž IM byl komplikován srdečním selháním s kardiogenním šokem. U těch se ukázalo, že koncentrace GDF-15 nad 7 000 ng/l, odebraná v čase 12–36 hodin od vzniku potíží, představuje závažný negativní prognostický faktor ve smyslu 90denní mortality,“ sdělil MUDr. Lokaj a dodal: „V případě akutního IM bez elevací ST-úseku (NSTEMI) potom máme k dispozici práci, která sledovala



vliv koncentrace NT-proBNP na měsíční mortalitu. Ukázalo se v ní, že pacienti s vyšším NT-proBNP umírali častěji a mohli by tak profitovat z časné revaskularizace. Naopak ti, jejichž NT-proBNP bylo pod 125 pg/ml, by podle výsledků této práce mohli být dimitováni z nemocnice dříve.“

Prof. Rosolová a MUDr. Lokaj se dále věnovali použití biomarkerů v problematice srdečního selhání (HF): „U manifestního HF s redukovanou ejekční frakcí levé komory (LVEF) je klinická diagnostika v podstatě jednoduchá. Ale u pacientů s mírně sníženou a zejména se zachovalou LVEF hrají biomarkery v čele s natriuretickými peptidy klíčovou roli a jejich zvýšená koncentrace je – vedle nálezů strukturálních změn srdce – pro potvrzení diagnózy nutná. Natriuretické peptidy se u pacientů s akutní dušností používají s vysokou negativní prediktivní hodnotou k vyloučení HF. Laboratoře nejčastěji stanovují NT-proBNP, používá se ale i BNP nebo MR-proANP (Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide). Při jejich nízké koncentraci lze s vysokou pravděpodobností říci, že o HF nejde, a to i bez provedení echokardiografie. Na druhou stranu se stále jedná o doplněk základních klinických postupů, jako je odběr anamnézy nebo fyzikální vyšetření,“ sdělila prof. Rosolová a MUDr. Lokaj pokračoval: „Negativní prediktivní hodnota jednotlivých natriuretických

peptidů je dle literatury přibližně srovnatelná, přesto mezi nimi existují rozdíly. Kromě úplně jiných cut-off hodnot je to například fakt, že BNP má u obézních osob rychlejší clearance a jeho hodnota je tak falešně snížena, NT-proBNP tímto fenoménem zatížený není. NT-proBNP kromě toho vykazuje vyšší stabilitu při pokojové teplotě a je tak výhodnější při delších časech donášky vzorků do laboratoře. Natriuretické peptidy lze použít i k monitoraci nemocných. Kromě sledování pacientů s chronickým HF se opakovaně stanovují například v průběhu kardiotoxické cytostatické léčby.“

Podle metaanalýzy Troughton et al. z European Heart Journal z roku 2014 se ukázalo, že řízení terapie chronického HF na základě opakovaných odběrů NT-proBNP vede ve srovnání s léčbou upravovanou jen na základě klinických symptomů k významně nižší mortalitě a nižšímu počtu rehospitalizací. Cílová koncentrace NT-proBNP byla v této práci pod 1 000–1 200 pg/ml, cílová koncentrace BNP potom pod 100–150 pg/ml. „Opakovaný odběr natriuretických peptidů ve fakultních nemocnicích není problém, až donedávna ale v ambulantním sektoru zdravotní pojišťovny hradily vyšetření jen jednou ročně. V poslední době došlo k pozitivní změně a indikovaný odběr je hrazen i opakovaně (12x ročně),“ připomněl MUDr. Lokaj.



MUDr. Lokaj dále komentoval data pro léčbu chronického HF: „Současné terapeutické možnosti zahrnují i léky, jejichž klinické studie zaznamenávaly koncentrace natriuretických peptidů u zařazených nemocných, případně byla jejich prahová koncentrace podmínkou pro zařazení. Data tak lépe odrážejí očekávané terapeutické výsledky na skutečné populaci nemocných. Jedním z léků, který citlivě sledoval koncentrace natriuretických peptidů už jenom proto, že na ně má přímý vliv, je sakubitřil/valsartan. Jeho inovativní složka sakubitřil je totiž inhibítor neprilysinu, látky, která natriuretické peptidy v organismu rozkládá. Hlavním podnětem pro tvorbu natriuretických peptidů je především objemové přetížení pravostranných srdečních oddílů. Sakubitřil jejich koncentraci zvyšuje a tím způsobuje zvýšenou diurézu, podporuje vazodilataci a zabraňuje srdeční fibróze. V klinické studii PARADIGM-HF se ukázalo, že podání sakubitřil/valsartanu vedlo ke zvýšení koncentrace BNP. Koncentrace NT-proBNP, která odráží míru přetížení pravé komory, naopak klesala. I v této práci byl kromě toho sledován GDF-15. Tento biomarker se ukázal jako nezávislý prediktor kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro srdeční selhání.“

Diagnostika akutního srdečního selhání

• akutně vzniklá dušnost – vyloučení akutního srdečního selhání:

- **NT-proBNP < 300 pg/ml**
 < 50 let 450 pg/ml
 50-75 let 900 pg/ml
 > 75 let 1800 pg/ml
- **BNP < 100 pg/ml**
- **MR-proANP < 120 pmol/l**

Doporučení pro provedení diagnostických vyšetření

Doporučení	Třída*	Úroveň*
Při příjmu se doporučuje stanovit plazmatické koncentrace natriuretických peptidů (BNP, NT-proBNP nebo MR-proANP) u všech pacientů s akutní dušností a s podezřením na ASS pro snazší odlišení ASS od nekardiálních příčin akutní dušnosti.	I	A

ESC guidelines 2016
Souhrn doporučení ČKS 2016



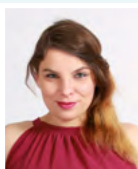
V závěru diskuse se prof. Rosolová a MUDr. Lokaj věnovali použití GDF-15 při řízení antitrombotické terapie. Indikace antikoagulační terapie u pacientů s fibrilací síní (FiS) v prevenci cévních mozkových příhod (CMP) se až dosud řídila především porovnáním rizika ischemie, vypočteného pomocí skóre CHA2DS2-VASc, a rizika krvácení, vypočteného dle skóre HAS-BLED. Oba skórovací systémy jsou založeny jen na klinických parametrech, což jim sice propůjčuje určitou jednoduchost pro použití i v ambulantním sektoru, zároveň ale nejsou úplně přesné a jejich největší nevýhodou je, že rizikové faktory pro ischemii i krvácení se široce překrývají. Doplnění klinických parametrů o koncentraci vysoce senzitivního srdečního troponinu a NT-proBNP vedlo k velmi výraznému zpřesnění stanovení dlouhodobého ischemického rizika. Skóre, které zohledňuje věk, biomarkery a anamnestická data, nazvali výzkumníci ABC. Analogické ABC skóre pro krvácení zahrnuje vedle klinických parametrů ještě koncentrace GDF-15 a vysoce senzitivních troponinů. Obě ABC skóre byla validována oproti CHA2DS2-VASc a HAS-BLED ve studii ENGAGE AF-TIMI 48, v níž byla zvýšená přesnost potvrzena. „Vysoce rizikovní nemocní,



kterí mají elevovaná obě ABC skóre, profitují z vyšší antikoagulační dávky. Pokud je ale ischemické ABC skóre nízké, pak je namísto spíše jen šetrná antikoagulace. Vždy je ovšem nutné zaměřit se na modifikovatelné faktory rizika krvácení, jako je normalizace kolísajícího vysokého krevního tlaku, vyvarování se rizikovým sportům, časté kontroly INR nebo snížení spotřeby alkoholu. Namísto je v indikovaných případech též redukce rizika ischemie okluzí levého ouška síně jeho chirurgickou resekci,“ komentoval MUDr. Lokaj.

Za zmínku stojí rovněž řízení délky podávání DAPT po IM na základě biomarkerů. I zde se využívá GDF-15. „Ošetření ischemické koronární tepny pomocí stentu samozřejmě obnáší implantaci cizorodého

materiálu. Na něm se mají tendenci usazovat krevní destičky a při nedostatečné antiagregační léčbě může dojít k jeho trombóze. Standardní délka léčby DAPT je 12 měsíců. Na druhou stranu terapie DAPT je zatížena závažným rizikem krvácení a u ohrožených pacientů může být zkrácena jen na půl roku. V klinické studii PLATO bylo popsáno, že s vyšším rizikem krvácení byla spojena koncentrace GDF-15 nad 1 800 ng/l. Skóre PRECISE-DAPT tak zahrnuje vedle klinických parametrů věku a krvácení do trávicího traktu v anamnéze také právě koncentraci GDF-15 a z laboratorních hodnot dále renální clearance a koncentraci hemoglobinu. Na jeho základě bude možné sofistikovaněji rozhodnout o délce podávání DAPT na míru konkrétnímu nemocnému,“ doplnil MUDr. Lokaj.



MUDr. Tereza Rádl

Kontakt: terouk@gmail.com

LF MU v Brně dokončila v roce 2016. Profesně se věnuje anesteziologii a urgentní medicíně, kromě toho je studentkou postgraduálního studia. V současné době je na mateřské dovolené a píše pro zdravotnická média. Mezi její koníčky patří cestování, outdoorové sporty, běhání a amatérské divadlo.



V současné době jsme svědky prudkého rozvoje personalizace zdravotní péče. Narůstající množství dat o pacientovi a jeho onemocnění klade významné nároky na správnou analýzu těchto dat a implementaci výsledků této analýzy do rozhodování v klinické praxi.

Projekt Discover Personalized Healthcare

Mgr. PAVEL VONDŘYS
ROCHE s.r.o., Pharma Division

Za účelem zlepšení porozumění možnostem personalizované medicíny (tj. léčebného postupu na základě detailní znalosti pacienta a jeho onemocnění) a jejího optimálního využití byl proto společností Roche iniciován projekt **Discover Personalized Healthcare**. Cílem projektu je zvýšit povědomí odborné veřejnosti* o principech personalizované zdravotní péče a v konečném důsledku přispět ke zlepšení péče o pacienty.

První část projektu nazvaná „**Co nám řeknou geny?**“, věnující se diagnostice a prediktivnímu testování, proběhla

virtuálně dne 25. února 2021. V rámci webináře vystoupili prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D. (Ústav patologie

Kompletní záznam webináře „Co nám řeknou geny?“ včetně následné diskuse s autory najdete

na www.discoverphc.online

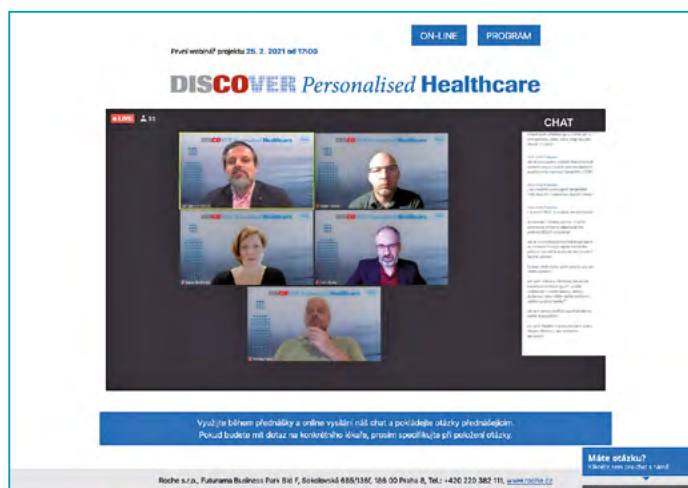


LF MU a FN Brno), prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D. (Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové), RNDr. Ivana Stružinská, Ph.D. (Ústav

patologie 1. LF UK a VFN Praha) a MUDr. Pavel Fabian, Ph.D. (MOÚ Brno). Jednotlivé přednášky přiblížily posluchačům názornou a didaktickou formou problematiku genomových alterací a možností jejich detekce, které nabízí současná molekulární patologie. Autoři ve spolupráci se společností Roche zvolili netradiční formát, kdy prezentace jimi vytvořené byly audiovizuálně zpracovány a namluveny profesionálním mluvčím.

Kompletní záznam webináře „**Co nám řeknou geny?**“ včetně následné diskuse s autory najdete na www.discoverphc.online. Již nyní pro vás připravujeme další díl věnovaný otázce fungování tzv. *Molecular Tumor Boards*, tedy otázky multidisciplinárního přístupu k informacím o pacientovi a jeho onemocnění. Máte-li zájem o oblast personalizované medicíny, sledujte prosím výše zmíněné webové stránky, kde se dozvíte více.

* Obsah projektu je dostupný v souladu se zákonem o regulaci reklamy.



Mgr. Pavel Vondrys

ROCHE s.r.o., Pharma Division
Kontakt: pavel.vondrys@roche.com

V Roche pracuje od roku 2009 a v současnosti se zabývá oblastí precizní medicíny, která přináší pacientům s onkologickým onemocněním nové možnosti diagnostiky i léčby. Když chce přijít na jiné myšlenky, jde něco dobrého uvařit nebo utíká do přírody.



Pro snazší orientaci na portálu DiaLog byly v průběhu ledna pro registrované uživatele spuštěny dvě nové funkce, které umožní rychleji najít potřebné informace. Jedná se o možnost označit oblíbené e-sloužby, případně si i vytvořit různé skupiny e-sloužeb na základě osobních preferencí.

Nové funkce portálu DiaLog

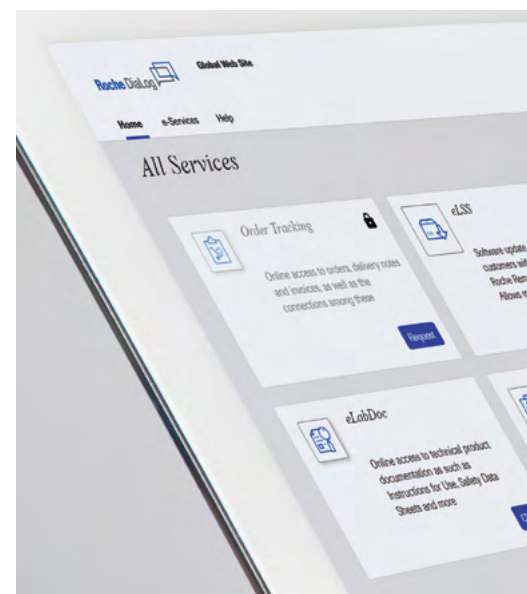
Ing. Mgr. BARBORA MOTLOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Nastavení oblíbených e-sloužeb

Přesuňte libovolnou e-sloužbu do horní části domovské obrazovky pomocí

funkce Oblíbené. Tato funkce šetří čas zajišťuje, že vaše nejdůležitější služby jsou viditelné okamžitě, jakmile se přihlásíte.



Jak na to:

1. Najděte na domovské obrazovce DiaLogu svou oblíbenou e-sloužbu.
2. Klikněte na ikonu nabídky se třemi tečkami vedle názvu e-sloužby.
3. Vyberte možnost „Označit jako oblíbené“.
4. Chcete-li e-sloužbu odebrat ze svých oblíbených, klikněte na „Zrušit označení oblíbené položky“ pomocí stejné ikony nabídky se třemi tečkami.

2.

eLabDoc

Vyhledejte si potřebnou produktovou dokumentaci Roche Diagnostics.

[Další informace](#) [Spustit](#)

3.

eLabDoc

Vyhledejte si potřebnou produktovou dokumentaci Roche Diagnostics.

- ★ Zrušit označení oblíbené položky
- ☹ Přiradit ke skupině nebo odebrat ze skupiny

[Další informace](#) [Spustit](#)

4.

Požadavek podpory

Zaznamenejte a sledujte vaše požadavky transparentně pomocí požadavku podpory - váš přístup k nové generaci zákaznické podpory.

- ★ Označit jako oblíbené
- ☹ Přiradit ke skupině nebo odebrat ze skupiny

[Další informace](#) [Spustit](#)

Oblíbené e-sloužby (2)

Požadavek podpory

Zaznamenejte a sledujte vaše požadavky transparentně pomocí požadavku podpory - váš přístup k nové generaci zákaznické podpory.

[Další informace](#) [Spustit](#)

eLabDoc

Vyhledejte si potřebnou produktovou dokumentaci Roche Diagnostics.

[Další informace](#) [Spustit](#)



Seskupování e-sluzeb

Možnost seskupit e-sluzby vám dává kontrolu nad tím, jak je používáte. Nyní můžete vytvářet a kategorizovat skupiny podle svých potřeb, tj. dle funkce (např. „řešení problémů“), nebo podle frekvence použití (např. „denní úkoly“ a „měsíční úkoly“). Je to jenom na vás.

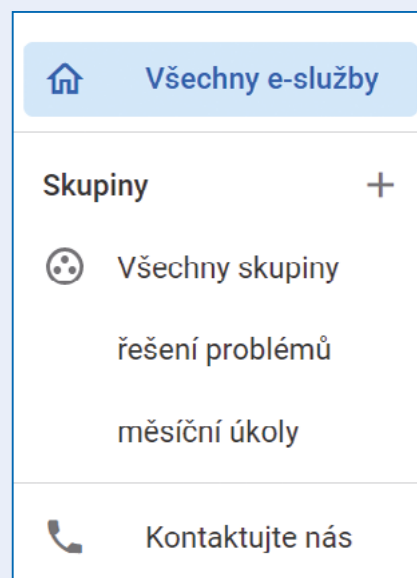
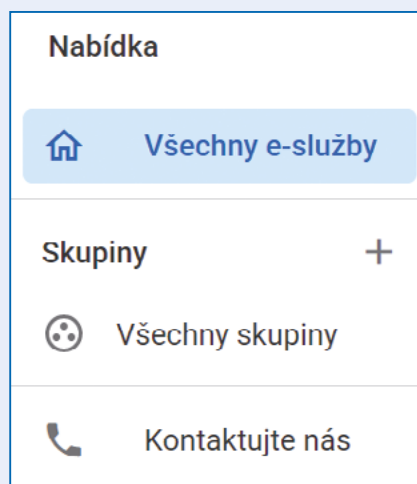
Libovolnou e-sluzbu můžete také přesunout z jedné skupiny do druhé nebo ji přidat do několika skupin. Jednoduše klikněte na „Přiradit ke skupině“ nebo odebrat ze skupiny“ a pomocí zaškrtnutých políček proveďte výběr.

Zjednodušte a zefektivněte svou práci pomocí inteligentního pracovního prostoru.



Jak na to:

- Přejděte do nabídky vlevo na domovské obrazovce.
- Klikněte na ikonu plus v panelu „Skupiny“ a pojmenujte svou skupinu.
- Vyberte příslušné e-sluzby a klikněte na tlačítko „Vytvořit skupinu“.



Ing. Mgr. Barbora Motlová

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division
Kontakt: barbora.motlova@roche.com

Od začátku roku 2018 pracuje na oddělení profesionálního servisu v Roche, kde má na starosti podporu servisních techniků a kontrolu dat v CRM. Kromě toho se věnuje správě uživatelů a obsahu portálu DiaLog a testuje jeho nové e-sluzby.



Už rok se potýkáme s pandemií COVID-19. Věříme, že díky účinné léčbě a očkování budeme moci zase brzy žít beze strachu. Mnoho lidí však bojuje s nevléčitelnými a těžkými chorobami celý život. U vzácných onemocnění je to o to těžší, že s nimi bývají lidé často osamoceni. 28. února jsme si připomněli Světový den vzácných onemocnění. I my v Roche myslíme na jedince s těmito diagnózami, ať už jsou vzácné, nebo velmi rozšířené. Proto jsme na portále mojemedicina.cz připravili COVID speciál pro lidi s jiným vážným onemocněním, zveřejnili online komiks o precizní onkologii a představili vzácné onemocnění neuromyelitis optica.

COVID speciál, komiks o precizní onkologii a neuromyelitis optica – objevte novinky na portále mojemedicina.cz

Mgr. VERONIKA BAČOVÁ

ROCHE s.r.o., Pharma Division

COVID speciál: Když trpíte jiným vážným onemocněním

Pandemie onemocnění COVID-19 přináší řadu otázek a může způsobovat obavy u pacientů, kteří trpí jiným závažným

Přečtěte si COVID speciál na www.mojemedicina.cz/covid

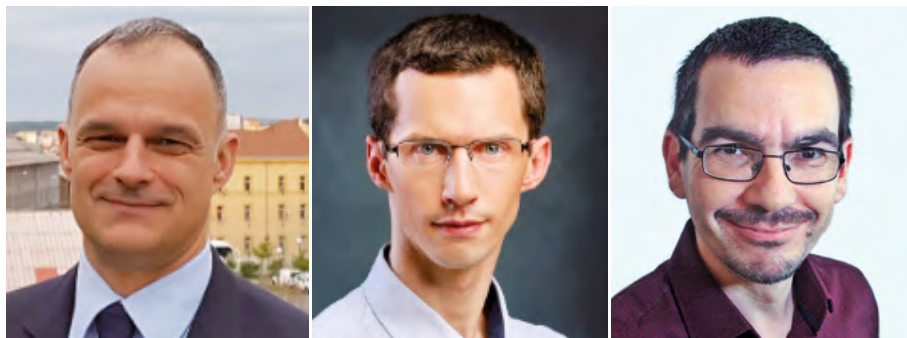


onemocněním, z nákazy a případných komplikací souvisejících s jejich aktuálním zdravotním stavem. Zeptali jsme

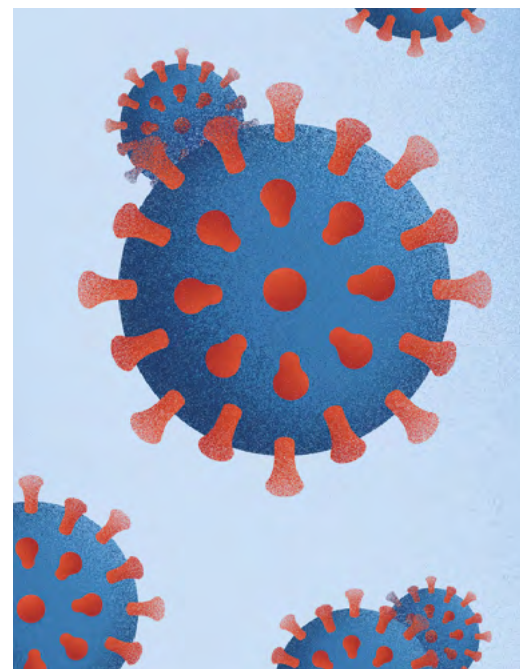
se zástupců a zástupkyň patientských organizací z různých oblastí na to, co je v souvislosti s COVID-19 zajímavé, jaké jsou jejich aktuální potřeby, případně jak bychom jim mohli pomoci.

Z těchto podnětů jsme sestavili sérii otázek a ty položili odborníkům na jednotlivé diagnostické oblasti.

První dva příspěvky se věnují onkologickým pacientům. Co dělat, když se pacient na onkologické léčbě nakazí nemocí COVID-19? Jsou namísto obavy z odložení léčby kvůli omezením souvisejícím s protipandemickými opatřeními? Lze se domoci návštěv pacientů v terminálním stadiu? – ptali jsme se onkologa



▲ prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.; PhDr. Martin Pospíchal; doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.



prof. MUDr. Samuela Vokurky, Ph.D., a psychologa PhDr. Martina Pospíchala.

V COVID speciálu najdete také video doc. MUDr. Tomáše Büchlera, Ph.D., z Onkologické kliniky 1. lékařské fakulty UK a Thomayerovy nemocnice s názvem: Onkologičtí pacienti jsou schopni účinné imunitní odpovědi proti infekci COVID-19 a dokážou reagovat na vakcinaci tvorbou protilátek.

V tomto speciálu se budeme věnovat i dalším diagnózám, jako je hemofilie, roztroušená skleróza nebo spinální svalová atrofie.

Medikomiks: Precizní onkologie

Vysvětlit komplexní problematiku nemoci a její léčby nejen dětem umí superhrdinové Miki a Roni z naší série komiksů Medikomiks. Po hemofilii, lymfomu a rakovině prsu mají Miki a Roni náročný úkol: představit principy personalizovaného přístupu v léčbě rakoviny, tzn. precizní onkologii.

David je zdravý a úspěšný muž. Vede spokojený život se svou ženou a dcerou Johankou. Do života mu náhle vstoupí



Medikomiks si též můžete objednat v tištěné verzi na adrese redakce

rakovina plic. Šok z diagnózy, na kterou zemřel i jeho otec, ale rychle překoná. Protože nechce, aby ho náročná chemoterapie vyřadila nadlouho z pracovního procesu, hledá nové způsoby léčby. Lékař mu doporučí provést vyšetření genomu jeho nádoru a na jeho základě

Prolistujte si Medikomiks online na www.medikomiks.cz



Zjistěte víc o personalizované medicíně na www.preciznimedicina.cz



hledat odpovídající léčbu, tedy léčbu šitou na míru. Tak David začne objevovat svět precizní onkologie. Na dobrodružné cestě plné objevů ho doprovázejí právě Miki a Roni. Seznamte se i vy s precizní onkologií a prolistujte si Medikomiks.

Neuromyelitis optica: Neznámá a zákeřná příbuzná roztroušené sklerózy

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD) neboli Devicova choroba je vzácné, celoživotní, invalidizující autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které primárně poškozuje zrakový nerv a míchu. Přestože bylo poprvé popsáno už před 125 lety, přetrvává stále obecná představa, že NMOSD je variantou roztroušené sklerózy (RS).

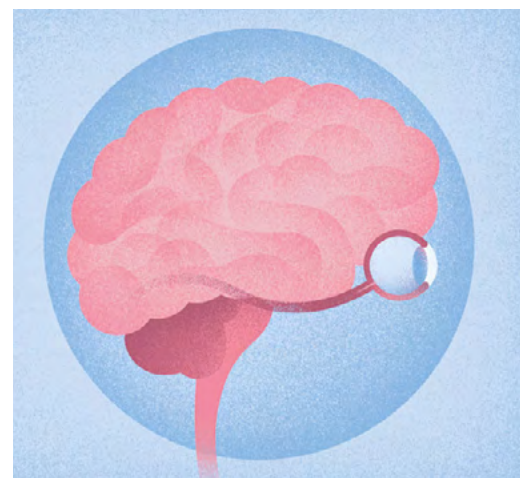
Při obou onemocněních napadá imunitní systém oční nervy, mozek a míchu, kde porušuje ochranný obal nervových buněk (myelinovou pochvu). Před necelým desetiletím se ale prokázal odlišný

původ obou onemocnění. NMOSD může být ve skutečnosti těžší a méně předvídatelná než RS. Pro pacienta s NMOSD je proto zásadní včasná a přesná diagnóza.

Neuromyelitis optica: Seznamte se s tímto vzácným a málo známým neuroimunologickým onemocněním na www.mojemedicina.cz/nmosd



Vzhledem k vysoké míře podobnosti NMOSD a RS dosud často dochází k chybné diagnóze. Pacienti s NMOSD tak užívají přípravky k léčbě RS, které nemusí být účinné, nebo mohou dokonce NMOSD zhoršit.



Mgr. Veronika Bačová

ROCHE s.r.o., Pharma Division

Kontakt: veronika.bacova@roche.com

V Roche má na starosti vše, co se týká digitální komunikace směrem k veřejnosti. Především vytváření obsahu a správu webových stránek mojemedicina.cz a roche.cz. Spravuje také Facebook a Twitter MojeMedicina a YouTube kanál společnosti. MojeMedicina.cz a sociální sítě podávají interaktivní a srozumitelnou formou informace o diagnózách, vyšetřeních a typech léčby. Roche tak pomáhá lidem lépe se připravit na vyšetření, porozumět své nemoci anebo se dozvědět o nových způsobech léčby.



Máme zde jaro a s ním přichází i chuť na změnu jídelníčku, čerstvé bylinky a odlehčení. Doufám, že vás můj oblíbený bramborový salát, který se podle mne hodí téměř k jakémukoli jednoduché úpravě masa, osloví. Navíc je opravdu jednoduchý, nevyžaduje ani přehršle bizarních surovin, ani náročnou přípravu. Miluji hrubozrnnou hořčici, která zde hraje prim, a chroupaní čerstvého celeru. Zkuste, neprohloupíte!

Jaro v kuchyni: bramborový salát s lososem

Ing. Mgr. BARBORA MOTLOVÁ

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Na 4 porce budete potřebovat:

- 1 kg salátových brambor
- 4 stonky řapíkatého celeru nakrájené na tenké kousky
- 1 červenou cibuli rozkrojenou na půl a nakrájenou na tenké plátky
- sůl a pepř
- 5 lžic majonézy
- 4 lžíce zakysané smetany
- 1 vrchovatou lžičku dijonské hořčice
- 1 lžičku hrubozrnné hořčice
- 2 vrchovaté lžíce nasekaného kopru
- 1 jarní cibulku nasekanou na kolečka

Brambory uvařte ve slupce (podle velikosti to trvá 15–20 minut) a poté je oloupejte. Vychladlé brambory nakrájejte na plátky do patřičně velké mísy. Přidejte k nim řapíkatý celer, červenou cibuli a jarní cibulky. Z majonézy, zakysané smetany, obou hořčic a kopru umíchejte dresink. Přelijte jím brambory a podle chuti osolte, opepřete. Salát dejte do lednice chvíli odležet.

Pokud budete chtít tento jednoduchý a vynikající recept obměnit, jde to

několika způsoby. Můžete například přidat ředkvičky a salátové okurky a celer i vynechat. Razantnější změnou je nahradit řapíkatý celer fenyklem, kopr koriandrem a hořčici nepříliš pálivou, jemně nasekanou chilli papričkou a/nebo asijskou sladkou chilli omáčkou. Bude to sice úplně jiná škála chutí, ale také lahodná.



Skvělým společníkem tohoto salátu je kus masa, například rostbíf, nebo třeba v našem případě losos. Ten nedá mnoho práce. Můžete jej buď usmažit na pánvi, kdy je maso příjemně šťavnaté a v ideálním

případě ještě trochu růžové (A), anebo třeba upéct v pečicím papíře (B). Preferuji použití filetu s kůží, protože fileť lépe drží pohromadě, navíc tuk z kůže je vynikajícím zdrojem omega-3 mastných kyselin, ale na druhou stranu je i nositelem rybiho aroma, které ne každému může vyhovovat. Kůži lze sejmout z filetu při podávání.

A: Chce to pánev s nepřilnavým povrchem a tlustým dnem. Máslo nebo olej rozehřejte na střední teplotu a vložte filety kůží dolů na 2–3 minuty, pak obraťte po jedné minutě na každou stranu filetu (dohromady tedy 5–6 minut). Následně můžete buď ještě vložit pánev do trouby na minutu až dvě na 180 °C, nebo přiklopit pánev pokličkou a nechat zbytkovým teplem pánve dojít 2–3 minuty.

B: Každá porce se osolí a samostatně zabalí do pečicího papíru společně

s trochou oleje či bylinkového másla a citronovou šťávou. V přehřáté troubě se pak peče cca 8–10 minut při 180 °C.

Přeji dobrou chuť!



Ing. Mgr. Barbora Motlová

ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Kontakt: barbora.motlova@roche.com

Od začátku roku 2018 pracuje na oddělení profesionálního servisu v Roche, kde má na starosti podporu servisních techniků a kontrolu dat v CRM. Kromě toho se věnuje správě uživatelů a obsahu portálu DiaLog a testuje jeho nové e-sluzby.

Vychází čtvrtletně, uzávěrka tohoto čísla: 28. 2. 2021. Časopis je možné bezplatně objednat na adrese vydavatele či zaslání zrušit na webu časopisu: www.labor-aktuell.cz. Stanoviska a názory podepsaných příspěvků se nemusí shodovat se stanovisky a názory redakce a vydavatele.

Copyright © Roche 2021. Registrace MK ČR 7374, ISSN 1214-7672.

Foto na obálce: Vzorek plicní tkáně barvený konžskou červení v polarizačním vyšetření versus ve světlém poli (Congo Red Staining Kit Lung Bright Field and Polarized, data Roche). Doplněno ilustrací muže s mikroskopem (autor Mikhail Gnatuyk, Shutterstock).

