

MUDr. Michal Vočka, Ph.D.

Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Analýza prognostických znaků u pacientů s vybranými nádorovými onemocněními

Precizní onkologie si klade za cíl dosáhnout lepších výsledků léčby pomocí aplikace prognostických a prediktivních markerů umožňujících individualizaci přístupů k prevenci, diagnostice a terapii nádorových onemocnění. Ve své práci jsem se zaměřil na řešení úkolů pokrývajících vybrané oblasti klinického výzkumu v rámci časné diagnostiky a léčby solidních nádorových onemocnění, včetně jejich hereditárních forem.

Pacienti s dědičnými nádorovými syndromy tvoří zvláštní skupinou nemocných. Analýza predispozičních genů a s nimi souvisejících rizik vzniku nádorového onemocnění umožňuje zavedení individuálního skriningového programu, indikaci preventivních výkonů a časnou detekci malignit u extrémně rizikových osob. (Lhota F. *et al.*, 2016; Soukupová J. *et al.*, 2018; Borecká M. *et al.*, 2016; Borecká M. *et al.*, 2016; Kleiblová P. *et al.*, 2019; Lhotová K. *et al.*, 2020; Wieme G. *et al.*, 2021) Význam identifikace dědičné nádorové predispozice se posouvá z roviny ryze prognostické do roviny prediktivní, neboť přítomnost germinální varianty určuje biologické chování, a tím i klinický projev onemocnění (Vočka M. *et al.*, 2019). V analýze 1133 pacientek s karcinomem prsu indikovaných ke genetickému testování jsme prokázali, že u nosiček mutací v genech *BRCA1/BRCA2* je pozitivita ER spojena s více než trojnásobným rizikem návratu onemocnění ($p = 0,003$) a s více než pětinasobným rizikem úmrtí na karcinom prsu ($p < 0,001$) ve srovnání s nenosičkami. Přítom hormonálně pozitivní karcinom prsu je v současnosti považován za onemocnění s příznivou prognózou. Naše práce však ukazuje, že hormonálně pozitivními karcinom prsu by měl být vnímán v případě nosiček mutací *BRCA1/BRCA2* jako extrémně rizikové onemocnění s vysokou pravděpodobností recidivy, a tudíž odpovídajícím managementem.

Základem úspěšnosti protinádorové léčby je stále časná detekce, což platí především pro vysoce maligní a rychle progredující tumory. Proto se dlouhodobě zabýváme identifikací nových sérových markerů umožňujících zachycení časných stádií onemocnění pro identifikaci potenciálně kurabilních pacientů (Hrabák P. *et al.*, 2022). Komplementárním a zatím experimentálním přístupem v analytické diagnostice onkologických onemocnění je využití Ramanovy spektroskopie, detekující rozdíly spekter v plazmě pacientů s karcinomem tlustého střeva umožňujících i rozlišení stádia onemocnění (Miškovičová M. *et al.*, 2020).

Navzdory veškerým pokrokům v diagnostice zůstává procento pokročilých onemocnění v případě karcinomu tlustého střeva i karcinomu pankreatu stále poměrně vysoké. V současné době víme, že u určitého procenta pacientů daného stádia dochází k recidivám onemocnění i v případě podání zajišťovací terapie a část pacientů je tak pravděpodobně léčena zbytečně. Jednou z potenciálních možností kvalifikovaného odhadu míry rizika recidivy je vyšetření tumor infiltrujících lymfocytů pomocí tzv. imunoskóre, stanovující poměr CD3+ a CD8+ buněk v centru nádorové tkáně a v invazivním okraji léze (Pages F. *et al.*, 2018, Mlecnik B. *et al.*, 2020, Mlecnik B. *et al.*, 2022). Na základě výsledků imunoskóre je možno identifikovat pacienty s vysokým rizikem relapsu onemocnění nezávisle na stádiu onemocnění, které je jedním ze základních kamenů při rozhodování o onkologické terapii navazující na chirurgický výkon. Zároveň jsme prokázali, že pacienti s karcinomem tlustého střeva stádia III s nízkým imunoskóre nemají prospěch z chemoterapie, zatímco pacienti se středním a vysokým imunoskóre z podání chemoterapie jednoznačně profitují.

Při rozhodování o léčebném postupu u pacientů s generalizovaným nádorovým onemocněním je důležité identifikovat pacienty, kteří budou z intenzivní terapie profitovat a u nichž jsme za určitých podmínek schopni dosáhnout úplného vyléčení. S cílem zjistit potenciální využití v diagnostice jsme

analyzovali řadu sérových markerů, z nichž trefoil factor family (TFF-3) a growth/differentiation factor 15 (GDF-15) se ukazují jako nadějně ukazatele rozsahu nádorového onemocnění a vztahu vstupní hodnoty k celkovému přežití pacientů (Vočka M. et al, 2015; **Vočka M. et al., 2018**; Vočka M. et al., 2019; Vočka M. et al., 2019).

Onkologie prodělává v posledních dvou desetiletích bouřlivý rozvoj, na kterém se podílí revoluční změny v molekulární diagnostice a cílené léčbě. Nedílnou součástí tohoto pozitivního vývoje je klinický výzkum tvořící spojnici mezi výsledky teoretického poznání v oblasti molekulární kancerogeneze a aplikací těchto poznatků pro léčbu konkrétních pacientů. Doufám, že na zkrácení této trajektorie se podílela i tato práce.

Vočka M, Zimovjanova M, Bielikova Z, Tesarova P, Petruzela L. et al. Estrogen Receptor Status Oppositely Modifies Breast Cancer Prognosis in BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers Versus Non-Carriers. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6). IF₂₀₁₉ = 6,126; Q1

Mlecnik B, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, et al. Multicenter International SITC Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *JCO 2020; J Clin Oncol*. 2020;38(31):3638-3651. IF₂₀₂₀ = 44,544; D1

Vočka M, Langer D, Fryba V, Petryl J, Hanus T, et al. Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) as new potential serum marker in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Biomark*. 2018;21(4):869-874. IF₂₀₁₈ = 2.859; Q3