



60. výročí  
založení  
Lékařské  
fakulty UK  
v Plzni

# ABSTRAKTY



ZÁPADOČESKÉ

PNEUMONKOLOGICKÉ

DNY

10. – 11. 11. 2005

**P. Beržinec**

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

**Čo vieme nového po kongresoch ASCO 2005 a WCLC 2005 v oblasti liečby NSCLC**

**K**ongresy ASCO (American Society of Clinical Oncology) a WCLC (World Conference on Lung Cancer) v roku 2005 priniesli vyše 2000 prednášok, posterov a abstraktov zameraných na všetky aspekty diagnostiky a liečby karcinómu pľúc. Viaceré z nich budú mať významný a bezprostredný dosah na klinickú prax. Uvedený je prehľad kľúčových štúdií fázy III zameraných na liečbu NSCLC (nemalobunkového karcinómu pľúc).

**Adjuvantná chemoterapia** Séria úspešných štúdií zameraných na adjuvantnú chemoterapiu operabilného NSCLC v štádiu IB – IIIA (IALT, NCIC JBR10, CALGB 9633), publikovaných v roku 2004, pokračovala štúdiou ANITA. V štúdiu bolo potvrdené zlepšené prežitie pacientov liečených po resekcii NSCLC chemoterapiou vinorelbín/cisplatina v porovnaní s kontrolnou skupinou bez chemoterapie: medián prežitia: 65,8 verus 43,7 mes, prežitie 5 rokov: 51 % verus 43 % (Rossell R et al, WCLC 2005). Výsledky podporili aktuálnu pozíciu adjuvantnej chemoterapie ako štandardu liečby včasného NSCLC.

**Indukčná chemoterapia** Štúdia EORTC 08941 bola zameraná na porovnanie chirurgickej resekcii nádoru verus rádioterapia (RT) po indukčnej chemoterapii u pacientov s NSCLC v štádiu IIIAN2 (overené mediastinoskopiou). Skúmané boli schémy chemoterapie na báze platiny, vrátane kombinácií s etoposidom, paklitaxelom, docetaxelom atď. Najčastejšie a s najvyšším percentom docielených odpovedí na liečbu (65 %) bola použitá kombinácia gemcitabín/cisplatina. Po 3 cykloch chemoterapie boli pacienti, ktorí docielili odpoveď na liečbu alebo stabilizáciu ochorenia, randomizovaní k resekcii alebo k RT v TD 60 Gy. Medián prežitia, prežitie 2 a 5 rokov v skupine operovaných pacientov: 16,4 mes, 35 % a 16 % v skupine s RT: 17,5 mes, 41 %, 13 %. Rozdiely neboli štatisticky preukazné. Podľa EORTC je štandardom liečby NSCLC v štádiu IIIAN2 chemo-rádioterapia (Van Meerbeeck JP et al, ASCO 2005). Na skutočnosť, že z multimodálnej liečby s použitím resekcii nádoru môže mať úžitok určitá podskupina pacientov s IIIAN2 štádiom, poukázali nové analýzy výsledkov Intergroup Trial 0139 (High Priority Trial NCI USA). Chirurgická resekcia bola výhodnejšia ako rádioterapia iba pri docielení pN0 a ak nebola nutná pulmonektómia. V tejto podskupine pacientov bolo prežitie 5 rokov 41 % v porovnaní s 8 % prežívajúcimi 5 rokov v skupine liečenej po indukčnej liečbe rádioterapiou (Albain, KS et al, ASCO 2005).

**Liečba pokročilého/metastázovaného NSCLC** V štúdiu ECOG 4599 kombinácia pacitaxelu s karboplatinou a bevacizumabom v porovnaní s rovnakou kombináciou bez bevacizumabu docielila preukazne vyššiu odpoveď na liečbu (27 % : 10 %) a dlhšie prežitie (medián 12,5 : 10,2 mes). Ide o prvú štúdiu fázy III, v ktorej bola v prvej línii liečby úspešne použitá cielená biologická liečba, v tomto prípade anti-VEGF monoklonálna protilátka (Sandler AB et al, ASCO 2005).

**Druhá lúnia liečby** Liečba pemetrexedom bola v známej štúdiu fázy III rovnako efektívna a menej toxická ako liečba docetaxelom. Aktuálne analýzy ukázali, že liečba pemetrexedom bola úspešná aj v skupine pacientov predliečených gemcitabínom a cisplatinou – medián prežitia: 9,1 mes, pri použití prvolíniovej schémy s taxanom: 7,4 mes (Bunn PA et al, WCLC 2005). Štúdia ISEL bola zameraná na posúdenie efektivity gefitinibu u pacientov, ktorí zlyhali na chemoterapiu v prvej alebo v druhej línii a progredovali do 90 dní po jej ukončení alebo nemohli v nej pokračovať pre toxicitu. Randomizovaných bolo 1692 pacientov. Výsledok nenaplnil očakávania. Medián prežitia pri gefitinibe bol 5,6 mes, pri placebe 5,1 mes ( $p = 0,11$ ). Preukazný benefit v dĺžke prežitia bol v skupine celoživotných nefajčiarov a v záujmovej populácii (Thatcher N et al, WCLC 2005). V tejto súvislosti je zaujímavá aj štúdia SWOG 0023 – po liečbe chemoterapiou a rádioterapiou pri NSCLC v štádiu IIIB bola použitá udržiavacia

liečba gefitinibom alebo placebom. Štúdia bola predčasne ukončená vzhľadom na nemožnosť doceliť predpokladané zlepšenie prežitia gefitinibom. V čase ukončenia štúdie bol medián prežitia pacientov s udržiavacou liečbou gefitinibom 19 mesiacov a s placebom 29 mesiacov (Kelly K et al, ASCO 2005). Pozornosť si zasluhuje celý rad ďalších prác, napríklad so zameraním na predikciu efektivity cielenej biologickej liečby a/alebo chemoterapie (Lynch TJ et al, ASCO 2005, Tsao MS et al, ASCO 2005, Rosell R et al, WCLC 2005), liečbu starších pacientov (Takeda K et al, ASCO 2005, Hesketh PJ et al, ASCO 2005) a ďalšie. Tieto práce a ich analýzy možno nájsť na internete, medzi inými aj na stránkach [www.asco.org](http://www.asco.org), [www.clinicalcareoptions.com](http://www.clinicalcareoptions.com), [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de).

**J. Skříčková**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno-Bohunice

**Současná role biologické léčby bronchogenního karcinomu**

**V**celosvětovém měřítku zaujímá bronchogenní karcinom druhé místo mezi všemi zhoubnými nádory. V České republice je na prvním místě mezi zhoubnými nádory u mužů a na prvním místě v příčinách úmrtí na zhoubné nádory. Nemaalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC) představuje 70–75 % všech bronchogenních karcinomů. Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl NSCLC diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu a i přes pokroky, které v ní byly dosaženy, špatná. Medián přežití těchto nemocných, kterých je v době stanovení diagnózy více než 50 %, obvykle nepřesahuje 9–10 měsíců. Základem chemoterapeutických režimů pro klinická stadia IIIb a IV jsou jako celosvětový standard indikovány platinové deriváty (cisplatina nebo karboplatina) v kombinaci s některým z cytostatik III. generace (paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin).

Léčebné výsledky posledních let ukazují, že možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by další kombinace konvenčních cytostatik mohly nemocným s NSCLC zásadně prodloužit život. A právě z tohoto důvodu v posledním desetiletí intenzivně studována léčba biologická, která je nazývána také jako léčba cílená (targeted). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se jedná o přístup na subcelulární úrovni. Proto bývá tato léčba označována jako intracelulární nebo molekulární chemoterapie. Studovaných pochodů a struktur uvnitř buňky je celá řada. Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu.

Uvnitř nádorové buňky může preparát biologické léčby zasáhnout do celé řady procesů. Může blokovat podněty ke zpuštění kaskády nitrobuněčných pochodů v nádorové buňce. Tedy blokovat růstový faktor, který po vazbě na specifický receptor zahájí řetězec dalších změn, jež vyústí v abnormální transkripci, inhibici apoptózy a ve stimulaci proliferace, angiogeneze a metastazování.

Počátkem roku 2002 bylo připraveno více než 300 látek výhledově vhodných pro biologickou léčbu. U jedné třetiny bylo zahájeno klinické zkoušení a 15 z nich dospělo do klinické fáze 3 a jsou k dispozici jako obchodní přípravky (nejedná se pouze o bronchogenní karcinom).

Preparáty biologické léčby mohou inhibovat přímo růstové faktory, inhibovat receptory pro růstové faktory, inhibovat signální přenos, telomerázy, regulační proteiny buněčného cyklu, transkripci, proteasom, mohou indukovat apoptózu, inhibovat angiogenezi, metastazování.

Nejznámější jsou následující preparáty. K inhibici růstových faktorů a k inhibici jejich receptorů jsou u NSCLC využívány cetuximab (Erbix), bevacizumab (Avastin). Z inhibitorů receptorových tyrozinkináz je u NSCLC nejvíce informací o gefitinibu (Iressa), erlotinibu (Tarceva) a semaximibu (receptorové kináze VEGF). Signální přenos inhibuje onafarnib (Sarasar). Samozřejmě existují a zkoušejí se i další preparáty, ovlivňující nádorové buňky a pochody zodpovědné za růst a šíření nádoru. Zatím byla prokázána studii statisticky významná účinnost ve srovnání s placebem u silně předlěčených pacientů s NSCLC po selhání chemoterapie pouze v případě erlotinibu.

Na rozdíl od konvenční chemoterapie je léčba biologická regulační a přímo podmiňuje rozvoj prediktivní onkologie. I přes pokrok, který byl v oblasti vývoje preparátů biologické léčby zaznamenán, zůstává konvenční chemoterapie s použitím cytostatik zatím pro praktickou onkologii základním léčebným prostředkem.

## O. Bělohávek

Oddělení nukleární medicíny – PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

### Přínos PET a PET/CT k diagnostice bronchogenního karcinomu

**P**ozitronová emisní tomografie (PET) s využitím 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG) je již tradičně považována za plně indikovanou pro diferenciální diagnostiku solitárního plicního nodulu a ke stagingu plicního karcinomu. Moderní hybridní PET/CT skenery umožňují další zpřesnění diagnostiky. Naše vlastní zkušenosti s 12 200 PET a 7 400 PET/CT vyšetřeními (750, resp. 410 pro plicní onemocnění) to potvrzují.

Velmi vysokou senzitivitu metody pro detekci plicního karcinomu snižují jen malé rozměry nodulu do 7 mm (v oblasti baze plic do 15 mm) a některé vzácné typy neoplazií neakumulujících FDG (např. diferencovaný karcinoid). Jinak vysokou specificitu pro průkaz neoplazie snižuje TBC, tularemie, sarkoidóza a jiné zánětlivé procesy, které v ČR nejsou příliš frekventní.

Při stagingu potvrzeného CA plic metoda dokáže až v 1/3 případů odhalit nečekané vzdálené metastázy a lépe tak určit léčebný postup. V literatuře je PET rovněž považována za vhodnou metodu ke stagingu postižení mediastinálních uzlin. Dle našich vlastních zkušeností však citlivost metody není dostatečná pro vyloučení přítomnosti mikrometastáz, naopak je-li neoplastický původ primárního ložiska jistý, pozitivní PET/CT nález na uzlinách umožňuje odstoupit od další explorační mediastinálních uzlin.

**M. Pešek**

Klinika tuberkulózy a nemocí respiračních, LF v Plzni

## Prediktivní faktory účinnosti terapie a jejich vyšetření u bronchogenního karcinomu

**A**utor uvádí přehled vyšetření, která lze využít při hledání cílené terapie bronchogenního karcinomu. Jsou diskutovány různé typy rezistence nádorových buněk – rezistence aktivní, saturačně a nesaturačně pasivní. Využitelné jsou v tomto ohledu kultivace nádorových buněk na tkáňových kulturách, tzv. MTT test. Nověji se využívá in vivo např. morfometrická a metabolická odpověď nádoru na chemoterapii s využitím PET-CT vyšetření. Pro biologicky cílenou léčbu jsou to zejména mutace genu pro epidermální růstový faktor, nověji se prokazují i další parametry, jako je exprese EGFR proteinu a zmožení kopií tohoto genu.

Autoři diskutují i nové postupy z oblasti farmakogenomiky bronchogenního karcinomu, význam genových polymorfismů, ale také úroveň exprese ERCC1, BRCA1,  $\beta$  tubulinů a M1 podjednotky ribonukleotid reduktázy.

Tato genetická vyšetření mohou přispět k cílenému výběru cytostatik u nemocného s bronchogenním karcinomem a zlepšit tak jeho vyhlídky.

## F. Salajka

Plicní klinika FN Hradec Králové

### Faktory ovlivňující kvalitu života nemocných s rakovinou plic

**K**valitu života nemocných s rakovinou plic ovlivňuje celá řada faktorů, z nichž vzhledem k nemocnému hlavní roli hrají dvě skupiny vlivů, které můžeme označit jako faktory psychické a fyzické. Do první skupiny patří strach z možnosti stanovení diagnózy nádoru, po seznámení s diagnózou vědomí závažnosti onemocnění, strach ze smrti a umírání, strach z budoucích příznaků a potíží, obavy o zajištění rodinných příslušníků a další. Mezi fyzické faktory můžeme zařadit příznaky a fyzická omezení, plynoucí jednak ze samotného onemocnění, jednak z prováděné léčby. Podle provedených studií se zdá, že rozdíl mezi kvalitou života běžné populace a nemocných s rakovinou plic je především v oblasti fyzických faktorů, v oblasti domén hodnotících fyzickou výkonnost a omezení.

Příznaky provázející rakovinu plic jsou u nemocných s touto chorobou velmi časté, a to již v době stanovení diagnózy. K tomu přistupují příznaky a subjektivní potíže spojené s protinádorovou léčbou. Četné studie nicméně ukazují, že nemocní jsou schopni dobře rozlišovat mezi pocítovanými příznaky a potížemi spojenými se samotným nádorem a vyvolanými podanou terapií. Zdá se, že přinejmenším u části z nich se potvrzuje, že vliv vedlejších příznaků léčby na výslednou kvalitu života je podstatně nižší než vliv příznaků vyvolaných samotným nádorem.

Negativní vlivy spojené s léčbou ale přesto mohou mít významný účinek na celkovou kvalitu života nemocných a hodnocení vlivu jednotlivých způsobů léčby na kvalitu života může přinést poznatky zásadně ovlivňující indikaci těchto způsobů. Pro nemocného je velmi důležité, zda prodloužení průměrné délky přežití je dosaženo za cenu významného snížení jeho životního komfortu, či nikoli. Z toho důvodu se hodnocení kvality života stává v současné době nedílnou součástí celkového hodnocení účinnosti provedené léčby a je postaveno nejen jako sekundární, ale i jako primární cíl v celé řadě klinických studií. Hodnocení účinku léčby samotným nemocným přitom může vyznívat zcela odlišně od hodnocení prováděného lékařem. Opakovaně bylo prokázáno, že značná část nemocných vnímá příznivý vliv provedené chemoterapie i v případech, že objektivně je konstatován léčebný neúspěch. Chemoterapie přináší benefit i pro nemocné v pokročilých stádiích onemocnění – některé studie zdůrazňují prodloužení délky přežití bez nepříznivého vlivu na kvalitu života, jiné zase zlepšení kvality života u těchto nemocných.

Velmi důležitým faktorem pro hodnocení kvality života je použitý nástroj. Volba nevhodného dotazníku může zásadním způsobem zkreslit získané výsledky a znehodnotit celkové závěry. Jednoznačně je potřeba dát přednost specifickým dotazníkům, z nichž zřejmě nejrozsáhlejší a nejspolehlivější je v současné době dotazník EORTC QLQ-C30.

Při interpretaci výsledků z literatury či vlastních studií ale vždy musíme mít na paměti, že se jedná o průměrné hodnoty, výsledky platné pro daný soubor nemocných. Musíme se na jedné straně naučit pracovat s těmito údaji při volbě léčebného režimu stejně jako s údaji o průměrné době přežití či dosažené léčebné odpovědi, musíme je zavřít do našeho rozhodovacího algoritmu. Na druhé straně ovšem musíme mít vřít do úvahy, že náš konkrétní nemocný se může od zmíněného průměru podstatně lišit; musíme se tedy naučit lépe našim pacientům naslouchat a věnovat větší pozornost jejich subjektivním pocítům a názorům.

## I. Špásová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Postavení gemcitabinu v léčbě NSCLC

V léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) jsme v posledních přibližně deseti letech zaznamenali výrazný posun v obecně přijímaných doporučeních. V roce 1993 Souquet et al. publikoval výsledky metaanalýzy 7 studií shrnující data 700 nemocných [Souquet]. Ve studiích byly použity režimy s cyklofosfamidem, cisplatinou, BCNU a metotrexatem. Byla prokázána redukce rizika úmrtí o 27 % u nemocných s inoperabilním NSCLC léčených polychemoterapií. Na základě těchto výsledků začala být chemoterapie zařazována do plánu léčby nemocných s pokročilým NSCLC.

Další metaanalýza výsledků chemoterapie v léčbě NSCLC byla uveřejněna v roce 1995 [NSCLC collaborative group]. Část práce porovnávající nejlepší podpůrnou léčbu (BSC) oproti BSC v kombinaci s chemoterapií u nemocných s inoperabilním NSCLC zahrnovala data 11 studií a 1 190 nemocných. Ve dvou studiích byly použity alkylační látky, v jedné studii etoposid jako monoterapie, zbývajících osm studií používalo platinové režimy v kombinaci s vinka alkaloidy nebo etoposidem. U režimů s platinou byla zjištěna redukce rizika úmrtí o 27 % a zlepšení jednoletého přežívání o 10 % ve prospěch chemoterapie oproti BSC. Při hodnocení studií používajících alkylační látky bylo naopak zjištěno zvýšené riziko úmrtí po aplikaci chemoterapie oproti BSC. Chemoterapie založená na platině tedy prokázala významně lepší výsledky oproti BSC. Na základě těchto výsledků se chemoterapie založená na platině stala standardem léčby IIIb a IV stádia NSCLC. V literatuře však stále pocítujeme absenci definitivních vyjádření o efektivitě jednotlivých chemoterapeutických režimů, a to zejména v kontextu úlohy cytostatik třetí generace.

Na 10. světové konferenci o plicní rakovině ve Vancouveru v září 2003 byly prezentovány výsledky poslední metaanalýzy, zahrnující data výrazně většího počtu nemocných (4 500 pacientů), provedené obdobnými standardními metodami a v podstatě stejným týmem odborníků jako v roce 1995 [LeChevalier]. Metaanalýza hodnotila přežívání nemocných s pokročilým NSCLC léčených kombinacemi gemcitabin-platina v porovnání s jinými platinovými kombinacemi, tvořícími dohromady druhou komparativní skupinu. Autoři se zaměřili na vyhodnocení dvou parametrů: doby přežití a doby do progresu onemocnění. Kombinace Gemzar-platina prokázala významné prodloužení celkového přežívání a přežívání bez progresu proti jiným platinovým režimům. Tato data potvrdila klinickou účinnost gemcitabinu v první linii léčby pokročilého NSCLC.

Tak jako výsledky prvních dvou metaanalýz z roku 1993 a 1995 určily způsob standardní léčby pokročilého NSCLC a o jejich výsledcích již dnes nikdo nepochybuje, měly by i výsledky této nejnovější metaanalýzy přejít do širšího povědomí odborníků. Gemcitabin v kombinaci s platinovými deriváty by se měl stát novým standardem léčby pokročilého a metastazujícího NSCLC.

#### Literatura

1. LeChevalier T, Brown A, Natale R, et al. Gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival and progression free survival data. *Lung Cancer* 2003; 41(Suppl 2): AO-239.
2. NSCLC collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *British Medical Journal* 1995, 311, 899–909.
3. Souquet et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Lancet* 1993; 342:19–21.



## P. Zatloukal

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK, FN Na Bulovce a IPVZ Praha

### Zhodnocení postavení platinových derivátů v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

**K**arcinom plic je v České republice závažným zdravotnickým a socioekonomickým problémem. Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, ale stále je velmi vysoká a u žen dochází k trvalému vzestupu. Výsledky léčby jsou i přes nesporný pokrok stále nespokojivé a většina nemocných na toto onemocnění zemře. Většina onemocnění – více než dvě třetiny – je diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je pravděpodobnost dlouhodobého přežívání malá.

Volba léčebné strategie závisí na stadiu onemocnění v době diagnózy, histologickém typu, stavu výkonnosti a přidružených chorobách včetně funkce plic.

V běžné klinické praxi jsou k dispozici stále jen tři tradiční léčebné modalitty – chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie nebo jejich kombinace.

Chemoterapie je používána v komplexní léčbě malobuněčného a nemalobuněčného karcinomu plic, ale má u obou typů odlišnou roli. Její postavení vyplývá z různé chemosenzitivity těchto dvou skupin plicních nádorů.

U nemalobuněčného karcinomu (NSCLC) je chemosenzitivita podstatně nižší a úloha chemoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu byla dlouhou dobu zpochybňována. Až od konce 80. let, kdy bylo v několika randomizovaných studiích a metaanalýze prokázáno prodloužení přežívání u nemocných léčených účinnou chemoterapií obsahující platinové deriváty, vedly k jejímu širšímu uplatnění, především ve třetím a čtvrtém klinickém stadiu. V polovině 90. let bylo definitivně prokázáno ve velké metaanalýze 52 klinických studií prodloužení přežívání nemocných s NSCLC léčených chemoterapií založené na platinovém derivátu. U časných stadií NSCLC je základní léčebnou modalitou operace. Pro doporučení používání chemoterapie u NSCLC stadia I a II v neoadjuvantní a adjuvantní indikaci není zatím tolik důkazů, aby byla jednoznačně akceptována a všeobecně používána v běžné klinické praxi. Ve třetím stadiu je obvykle kombinována s jinými léčebnými modalitami, operací nebo radioterapií, ve čtvrtém stadiu je používána samostatně a má obvykle jen paliativní efekt. Prodloužení přežívání nemocných je zpravidla jen krátkodobé, ale u nemocných s dobrým stavem výkonnosti je nesporné. Pro výběr chemoterapeutického režimu se pokládá za standard, že obsahuje platinový derivát (cisplatinu nebo karboplatinu) s některým z léků třetí generace, obvykle taxanem, vinorelbinem nebo gemcitabinem. Oxaliplatinu u NSCLC je stále ve fázi klinického výzkumu a i přes některé slibné výsledky některých klinických studií není tento lék možno doporučit k používání mimo klinické studie.

**Závěr:** Cisplatinu a karboplatinu je v současnosti nepostradatelným základem chemoterapeutických režimů u malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic s prokázanou účinností a příznivým profilem toxicity.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ0000064211.

**P. Kasan**

Oddelenie klinickej onkologie KTaPCH SZU, Fakultná nemocnica Bratislava-Podunajské Biskupice

**Farmakoekonomické aspekty liečby nemalobunkového karcinómu pľúc**

**F**armakoekonomika liečby posudzuje vzťah medicíny a ekonomiky a poskytuje riešenia v prostredí s limitovanými finančnými možnosťami. Obvykle používané metódy analýzy finančných nákladov a výstupu sú: 1) náklady – minimalizácia; 2) náklady – efektivita; 3) náklady – užitočnosť; 4) náklady – benefit. Na podklade použitia metódy náklady – efektívnosť je kombinácia platina+gemcitabín výhodnejšia ako II. generačné režimy (platina+etoposid, mitomycin+vinblastín+platina) a v prípade porovnania III. generačných režimov použitím metódy náklady – minimalizácia výhodnejšia ako režimy karboplatina-paklitaxel, cisplatina-docetaxel, cisplatina-vinorelbín.

Výsledky liečby chemoterapiou v II. línii (Hanna, 2004) porovnávajúce pemetrexed a docetaxel sú ekvivalentné pre strednú dobu prežívania (MST) ako aj pre jednoročné prežitie .

Farmakoekonomicky sledované parametre (hospitalizácia súvisiaca s toxicitou, počet transfúzií, ATB+ rastové faktory) analyzované v centrách troch krajín (Veľká Británia, Spolková republika Nemecko, Taliansko) pri použití metódy náklady minimalizácia vychádza priaznivejšie pre liek pemetrexed. Náklady na aktívnu liečbu onkologického ochorenia však predstavujú malý podiel z celkových nákladov vynaložených na diagnostiku a terminálnu starostlivosť.

**M. Pešek**

Klinika tuberkulózy a nemocí respiračních, LF v Plzni

**Profil přípravku pemetrexed**

**P**emetrexed disodný (Alimta, Eli Lilly) patří mezi cytostatika – inhibitory thymidylát syntetázy. V současnosti je registrován pro léčení maligního mesoteliomu, byla prokázána i jeho velmi dobrá účinnost v I. i II. linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic. Je prokázána i jeho účinnost u karcinomů mléčné žlázy, slinivky břišní, děložního hrdla, u karcinomů kolorektální oblasti a karcinomů hlavy a krku.

V přednášce jsou uvedeny mechanismy jeho působení na nádorovou buňku, cesty folátového metabolismu a místa působení pemetrexedu v buňce.

Nádorové buňky se zvýšenou expresí thymidylátsyntetázy jsou rezistentní vůči působení většiny dosavadních antifolátů, ne však vůči pemetrexedu.

V přednášce je zdůrazněna nutnost suplementace nemocného kyselinou listovou a cyanokobalaminem (vitamin B<sub>12</sub>) v průběhu léčby pemetrexedem jakožto prevence závažných nežádoucích účinků.

## P. Zatloukal

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK, FN Na Bulovce a IPVZ, Praha

### Pemetrexed v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Výsledky léčby nemalobuněčného karcinomu plic jsou neuspokojivé. U většiny nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) je onemocnění zjištěno v pokročilém stadiu, a tak jen u 10–15 % nemocných je možno uplatnit chirurgickou léčbu. U lokoregionálně pokročilého onemocnění je používána kombinace chemoterapie s radioterapií, u nemocných se vzdálenými metastázami je používána systémová chemoterapie. Chemoterapie u tohoto nádoru má zpravidla jen paliativní efekt, nicméně prokazatelně prodlužuje přežívání a zlepšuje i kvalitu života.

Proto jsou hledány nové léky a nové léčebné strategie s vyšší účinností a menší toxicitou. Jedním z perspektivních léků je nový antifolát pemetrexed (Alimta®). Na experimentálních modelech i v klinických studiích fáze I prokázal protinádorovou účinnost u solidních nádorů včetně NSCLC a mezoteliomu. Při současném podávání suplementace vitaminy (kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub>) má velmi příznivý profil toxicity. Vedlejší účinky jsou nezávažné, hlavním typem toxicity je hematologická a GIT toxicita. V druhé etapě klinického zkoušení byla prokázána objektivní protinádorová účinnost u nemocných s NSCLC v monoterapii i v kombinaci s platinovými deriváty. Ve studii III. fáze klinického zkoušení srovnávající ve druhé linii pemetrexed s docetaxelem byla u nemocných s NSCLC zjištěna stejná účinnost při významně nižším výskytu vedlejších účinků chemoterapie.

Dosavadní zkušenosti s pemetrexedem ukazují, že se jedná o lék účinný u NSCLC. U nemocných s NSCLC s předchozí chemoterapií je stejně účinný jako docetaxel, ale výrazně nižší toxicitou.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211.

## V. Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF Univerzity Palackého a FN Olomouc

### Pemetrexed v léčbě maligního pleurálního mezoteliomu

**P**emetrexed je nový antifolát působící najednou na více enzymatických cílů („multitargeted antifolate“), který inhibuje syntézu jak purinů, tak pyrimidinů a je účinný u řady solidních nádorů. Podávání pemetrexedu je pohodlné – aplikuje se v desetiminutové infuzi každých 21 dní. Léčba pemetrexedem se vyznačuje přijatelnou úrovní toxicity, a to zvláště tehdy, pokud je zároveň aplikována vitaminová suplementace kyselinou listovou a vitamínem B<sub>12</sub>. Podávání vitaminové suplementace, jak ukazují výsledky klinických studií, neovlivňuje účinnost pemetrexedu. Kombinovaný režim pemetrexedu s cisplatinou převyšuje ve studii fáze III léčbu samotnou cisplatinou s ohledem na benefit přežití u pacientů s pokročilým maligním mezoteliomem. Kombinace pemetrexedu s cisplatinou signifikantně zlepšila přežití ve srovnání s cisplatinou (OS): 12,1 vs. 9,3 měsíce (13,3 vs. 10,0 u pacientů suplementovaných vitamíny) a dále došlo k signifikantnímu prodloužení času do progresu onemocnění (TTP): 5,7 vs. 3,9 měsíce (6,1 vs. 3,9 u suplementovaných) a významnému zvýšení četnosti objektivních léčebných odpovědí nádoru na léčbu (RR): 41 vs. 17 %. Kombinace pemetrexedu s cisplatinou způsobuje dále zlepšení vitální kapacity plic a subjektivních indikátorů kvality života (QoL): bolesti a dušnosti, kašle, únavy, nechutenství a celkového výkonnostního stavu. Pemetrexed je dnes jediným registrovaným léčivem pro léčbu mezoteliomu. Pemetrexed nadto demonstroval svoji účinnost v monoterapii u pokročilého NSCLC, a to jak v léčbě první, tak druhé linie. V randomizované komparativní studii fáze III bylo prokázáno, že pemetrexed je stejně tak účinný jako docetaxel v léčbě druhé linie u NSCLC v parametrech celkového přežití, stabilizace onemocnění, času do progresu a četnosti objektivních odpovědí nádoru. Léčba pemetrexedem však byla provázena nižší toxicitou než terapie docetaxelem při aplikaci každých 21 dní. Způsobovala statisticky významně méně neutropenií (5,3 vs. 40,2 %), febrilních neutropenií (1,9 vs. 12,7 %) a méně infekčních komplikací spojených s léčbou (0 vs. 3 %). Pemetrexed dále zapříčinil 3x méně hospitalizací pro komplikace spojené s léčbou a významně méně hospitalizací pro febrilní neutropenii (1,5 vs. 46,4 %) a také vyvolal statisticky významně méně častou nutnost použití růstových faktorů pro pokles neutrofilních granulocytů (2,6 vs. 19,2 %) ve srovnání s docetaxelem. Na základě svého profilu toxicity může pemetrexed obhájit svoji pozici jako přípravek preferovaný v léčbě druhé linie u NSCLC.

**P. Mukenšabl**

Šíklův patologicko-anatomický ústav LF UK v Plzni

## Neuroendokrinní nádory plic a jejich klasifikace – včera a dnes

**N**euroendokrinní nádory plic zahrnují spektrum nádorů na jedné straně s prognózou relativně dobrou, na druhé až vysloveně nepříznivou. Proto tyto plicní nádory stály vždy v popředí zájmu všech lékařů, kteří se zabývají jejich diagnostikou a léčbou. V posledních desetiletích byla patrná snaha příslušných odborníků zařadit tyto tumory do co nejjednodušších klasifikačních schémat, aby se co nejvíce sjednotila jejich diagnostika, na kterou by mohla navazovat adekvátní léčba. Tyto klasifikace prodělaly řadu změn, tak jak se měnil v průběhu let pohled na neuroendokrinní nádory plic díky rozvoji elektronmikroskopických a imunohistochemických metod, molekulární genetiky a rozvoji nových léčebných možností. Sdělení se zabývá vývojem názorů na neuroendokrinní nádory plic od počátků minulého století do dneška.

**1J. Motáň, 2P. Mukenšnabl, 3M. Roušarová**<sup>1</sup>I. interní klinika LF UK a FN v Plzni<sup>2</sup>Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK a FN v Plzni<sup>3</sup>Národní onkologický registr, pracoviště Plzeň**Dialyzovaní nemocní a nádory plic**

**Východiska:** V posledních létech se objevují práce, které poukazují na zvýšené riziko vzniku malignit u nemocných v dialyzačním léčení.

**Cíl:** Zaměřili jsme pozornost na výskyt nádorových onemocnění u našich dialyzovaných nemocných se zvláštním zřetelem na incidenci karcinomu plic.

**Soubor a metodika:** V retrospektivní studii jsme zjišťovali výskyt zhoubných nádorů a zejména plicního karcinomu u zemřelých, kteří byli pitváni v Šiklově patologicko-anatomickém ústavu v Plzni a kteří byli předtím v pravidelném dialyzačním léčení na I. interní klinice LF UK a FN v Plzni v období let 1969 až 2004.

**Výsledky:** V uvedeném období zemřelo v pravidelném dialyzačním léčení 830 osob, z nichž 439 ( tj. 52,8 %) bylo pitváno. Rozborem dokumentace a pitevních nálezů jsme zjistili celkem 61 malignit u 53 pitvaných (4x šlo o duplicitu, 1x o nádorovou kvadruplicitu ). Nejčastější malignitou byl renální karcinom (14x, tj. 23,1 %), hned poté plicní karcinom (10x – tj. 16,4 %). Pouze jeden plicní karcinom byl diagnostikován, léčen a vyléčen již před zahájením dialýz. U ostatních nemocných byl nádor rozpoznán v průběhu dialýz či při pitvě. Ke generalizaci došlo u 5 nemocných, zatímco u 4 osob byl zjištěn nádor bez generalizace až při pitvě. Léčení rozpoznaných nádorů bylo v podstatě pouze symptomatické.

**Diskuse:** Jsou demonstrovány některé patologicko-anatomické nálezy a diskutovány faktory, které mohou potencovat vznik nádorů u dialyzovaných osob.

**Závěr:** V našem souboru byl plicní karcinom druhou nejčastější malignitou u dialyzovaných nemocných. Na možnost nádorových onemocnění u těchto nemocných je třeba myslet a ve spolupráci s dalšími odborníky realizovat adekvátní terapii.

**Dialyzovaní nemocní a nádory plic:** Podpořeno Hlavním výzkumným záměrem Karlovy univerzity v Praze Lékařské fakulty v Plzni, „Náhrada funkce ledvin dialýzou a transplantací“ – č. 206032, 111400002.

**V. Jedlička, I. Čapov, J. Doležel, A. Peštál**

I. chirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

**Hraniční stavy v chirurgické léčbě NSCLC – současné trendy**

**M**oderní onkologická léčba společně s pokroky v diagnostice (PET-CT) umožňují v některých případech operovat pacienty ve vyšších stádiích NSCLC. Tento fakt staví hrudní chirurgy před řadu komplikovaných rozhodnutí. Současná tendence je vedena snahou o kompletní resekci nádorové tkáně se zachováním maxima funkčního plicního parenchymu a s minimalizací pneumonektomií (zvláště pravostranných). Přednáška je koncipována jako literární review s přihlédnutím k vlastním zkušenostem, včetně operační fotodokumentace.



**I. Grygárková, V. Kolek, K. Cwiertka**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Onkologická klinika, FN a LF UP Olomouc

**Konkomitantní chemoradioterapie CBDCA, vinorelbin u pacientů s NSCLC st. IIIB**

**H**odnocen soubor pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic ve st. IIIB, kteří byli léčeni konkomitantní chemoradioterapií. Cíle práce: Hodnocení tolerance, toxicity a účinnosti tohoto léčebného schématu, přežívání pacientů. Metody práce a soubor pacientů: Bylo použito následující schéma protokolu: chemoterapie 1. a 4. cyklus CBDCA AUC6 d1 + vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> d1,8 v intervalu 21 dnů. 2. a 3. cyklus CBDCA AUC3 d1 + vinorelbin 12,5 mg/m<sup>2</sup> d 1,8,15. Radioterapie od 4. dne 2. cyklu chemoterapie do 50 Gy na velký objem (tumor, hilové uzliny, oboustranné mediastinální uzliny) a dále ozáření na involed fiel 10 Gy. Byl hodnocen soubor 17 pacientů (16 mužů, 1 žena), pr. věk 59,7 let, 13x spinocelulární karcinom, 1x nízce diferencovaný karcinom, 1x adenokarcinom, 2x velkobuněčný karcinom.

**Výsledky:** Po ukončení 4. kúry byl proveden restaging. U pacientů s CR, PR a SD bylo pokračováno do 6 kúr chemoterapie, u pacientů s progresí onemocnění byla aplikována II. linie chemoterapie.

**Závěry:** Konkomitantní chemoradioterapie i přes vyšší toxicitu vykazuje ve studiích vyšší procento léčebné odpovědi a delší přežívání nemocných. Naše výsledky jsou srovnatelné s literárními údaji.

**<sup>1</sup>V. Bednářová, <sup>1</sup>M. Pešek, <sup>2</sup>V. Vozobulová, <sup>3</sup>P. Mukenšabl, <sup>4</sup>H. Mírka**

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

<sup>2</sup>Hematologicko-onkologické odd. FN Plzeň

<sup>3</sup>Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK a FN Plzeň

<sup>4</sup>RDG klinika FN Plzeň

## Non-hodgkinský lymfom v plicní lokalizaci

**K**azuistika referuje případ pacienta, který byl odeslán na plicní kliniku k dovyšetření pro morfologicky neověřený tumor v levém dolním plicním laloku. Cytologicky a zprvu i histologicky byl z bronchoskopického odběru z tumoru ověřen malobuněčný karcinom. Pacient byl kompletně dovyšetřen stran rozsahu onemocnění (zjištěno meta postižení uzlin levého plicního hilu, mediastina a nadklíčku vpravo) a renálních funkcí a byla mu indikována léčba chemoterapií v kombinaci Vepezid + CisDDP.

Před podáním 1. cyklu chemoterapie došlo z pracoviště patologie k upřesnění histologické diagnózy ve smyslu, že se nejedná o malobuněčný karcinom, ale o non-hodgkinský lymfom z malých buněk (z imunohistochemického vyš.). Pacient byl předán k dalšímu vyšetřování a léčbě na hematologicko onkologické oddělení.

Sdělení upozorňuje na lymfom v plicní lokalizaci, který se klinicky projevoval jako malobuněčný karcinom, a na nutnost pomýšlet v dif. dg. plicních infiltrací rovněž na hematologickou malignitu.

**K. Palatka, V. Kolek, I. Grygárková**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

**Zkušenosti s diagnostikou a léčbou maligního mezoteliomu, srovnání období 1990–1999 a 2000–2004**

**M**aligní mezoteliom patří mezi nej malignější a nejhůře ovladatelné nádory v humánní medicíně. Jeho pozorování má již dlouhou historii, která sahá zřejmě až do r. 1767. V 60. letech minulého století se objevily průkazné práce asociace maligního mezoteliomu s expozicí azbestu. V oblasti Moravy se v několika provozech v minulých letech používal azbest především k výrobě střešních krytin, filtrů pro plynové masky a azbestocementových rour a desek. V naší oblasti to byla především Eternitka Hranice a Eternitka Šumperk. Řada exponovaných jedinců se stala pacienty Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy a byli léčeni pro maligní mezoteliom. Jsou hodnocena a srovnávána dvě období, desetileté (1990–1999) a pětileté (2000–2004). Za období 1990–1999 byl na plicní klinice FN Olomouc diagnostikován maligní mezoteliom u 30 pacientů, 16 mužů (53 %) a 14 žen (47 %), za období 2000–2004 taktéž u 30 pacientů, 15 mužů (50 %) a 15 žen (50 %). Je sledována závislost výskytu maligního mezoteliomu na místě bydliště a na profesní expozici azbestu. Dále jsou zde uvedeny příznaky, se kterými nemocní poprvé vyhledali lékaře, RTG nález v době stanovení diagnózy a vyšetření výpotku. Je hodnocen způsob diagnostiky a výsledky terapie.

**M. Pešek**

Klinika tuberkulózy a nemocí respiračních, LF v Plzni

## Současný stav a perspektivy erlotinibu v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

**E**rlotinib (OSI-774, Tarceva, Roche) je selektivní inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor. Patří mezi chinazolinové sloučeniny a u nemocných nemalobuněčným karcinomem plic je účinný při ústním podání. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří kožní exantém, průjmy, cytopenie, neusea, slabost a zvýšení aktivity jaterních enzymů.

Studie fáze III (BR. 21) prokázala příznivý efekt léčby erlotinibem v dávce 150 mg per os denně na prodloužení života nemocných s nádory stádia IIIB/IV, refrakterními na předchozí léčbu. Lepší efekt této léčby byl prokázán u žen, nekuřáků, asiátů a nemocných s adenokarcinomy. Naproti tomu přidání erlotinibu k chemoterapii (studie TALENT a TRIBUTE), nevedlo ke zvýšení účinnosti kombinované léčby.

V současnosti je erlotinib jediným registrovaným biologicky cíleným lékem registrovaným pro léčbu II. linie nemalobuněčných karcinomů plic.

**M. Boháčová, R. Zittová**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, bronchologické pracoviště, FN Olomouc

**Úloha sestry při terapeutických výkonech v bronchologii**

**S**dělení stručně charakterizuje terapeutické výkony, které provádíme na našem bronchologickém pracovišti. Mezi tyto výkony řadíme: brachyterapie, laserová terapie, kryoterapie, zavádění endobronchiálních stentů, dilatace stenóz. Některé terapeutické výkony se provádí v inhalační a topické anestezii Tetracainem a ty náročnější provádíme ve spolupráci s anesteziologickým týmem. Úloha sestry při těchto invazivních výkonech spočívá nejen v přípravě pacienta, ale i v dobré znalosti prováděných výkonů, bezchybné práci se všemi přístroji a zvládnutí dezinfekce, sterilizace nástrojů. Bronchologická sestra musí být připravena na možná rizika a komplikace u výkonů, aby mohla adekvátně reagovat.

## E. Blažková

Lůžkové oddělení kliniky TRN, FN Plzeň

### Role sestry u nemocného s dg. nádorového onemocnění plic

Obsah přednášky:

- Proč role sestry?
- První kontakt s klinikou – diagnostika
- Nemocní se vracejí
- Terminální stádia
- Závěr

Zamyšlení sestry nad pocity člověka na jeho cestě od zjištění závažného onemocnění až do finálního stádia nemoci.

**<sup>1</sup>P. Zatloukal, <sup>1</sup>A. Kubík, <sup>1</sup>J. Doležal, <sup>1</sup>N. Pauk, <sup>1</sup>L. Havel, <sup>1</sup>I. Roušalová,  
<sup>1</sup>E. Křepela, <sup>1</sup>J. Vachtenheim, <sup>2</sup>A. Svobodník**

<sup>1</sup>Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, FN Na Bulovce a IPVZ Praha

<sup>2</sup>Centrum biostatistiky a analýz LF a PFF MU Brno

## Adenokarcinom plic u nekuřáků

**K**arcinom plic je v České republice zhoubným nádorem s nejvyšší mortalitou. Hlavním rizikovým faktorem je kouření, především u malobuněčného a epidermoidního karcinomu. U adenokarcinomu a především bronchioloalveolárního typu adenokarcinomu je vliv kouření na vznik onemocnění menší. Adenokarcinom je nejčastějším histologickým typem u nekuřáků. U pokročilých stadií se chemoterapií dosáhne prokazatelného prodloužení života a zlepšení jeho kvality, ale dlouhodobé přežívání nemocných je výjimečné. Jsou proto hledány nové léky a nové léčebné strategie. Jedním z perspektivním přístupů je cílená biologická léčba. Prvním lékem zavedeným do běžné klinické praxe v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic je gefitinib. Jedná se o inhibitor tyrozin kinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Klinické zkušenosti s tímto preparátem ukázaly, že jeho účinnost závisí na molekulárně biologické charakteristice nádoru (mutace EGFR) a klinických faktorech. V zahraničních studiích byla vyšší účinnost zjištěna u nekuřáků, u žen, u bronchioloalveolárního karcinomu a nemocných pocházejících z východní Asie.

Cílem práce bylo zjistit, zda v české populaci existuje rozdíl v účinnosti gefitinibu u kuřáků a nekuřáků a zda je rozdíl v účinnosti u adenokarcinomu a ostatních histologických typů nemalobuněčného karcinomu plic.

Soubor nemocných tvořilo 690 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených v ČR v rámci EAP programu gefitinibem.

Předběžné výsledky potvrzují vyšší účinnost gefitinibu u nekuřáků a nemocných s adenokarcinomem plic. Nekuřáci s adenokarcinomem plic mají statisticky významně vyšší procento objektivních léčebných odpovědí (26 % versus 14 %) i delší dobu přežívání (9,2 versus 6 měsíců).

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211.

**J. Skříčková, M. Tomíšková, J. Kaplanová, B. Kadlec, L. Babičková,  
Y. Staňková, I. Vašutová, A. Svobodník**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno-Bohunice

Centrum biostatistiky a analýz LF a PíF MU

## Odpoověď na léčbu gefitinibem (Iressou) dle linie podání a performans status

**G**efitinib (Iressa) je účinný perorální necytotoxický antrachinolon. Jeho účinek je selektivní. Je inhibátorem tyrozinkinázové aktivity receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR –TKI). Jeho účinnost byla prokázána u nemocných s pokročilým NSCLC ve 2. i vyšších liniích léčby. V naší práci hodnotíme výsledky léčby Iressou ve vztahu k linii podání a performans status u 690 nemocných, kterým byl preparát podán v letech 2001–2004 v rámci Programu časného přístupu (EAP).

**Pacienti a metody:** Preparátem byli léčeni nemocní s NSCLC. V klinickém stadiu IIIB 185 (26,8 %) nemocných, v klinickém stádiu IV 291 (42,2 %), ve stádiu IB 44 (6,4 %), 40 (5,7 %) ve stadiu IIB a 117 (17,0 %) ve stádiu IIIA. Pacienti byli léčeni preparátem Iressa v dávce 250 mg perorálně a lék byl podáván jedenkrát denně. Léčba probíhla do progresu onemocnění. Jako 1 linie léčby byla léčba indikována u 138 (20 %) nemocných, ve 2. linii byla podávána u 290 (42,0 %), ve 3. linii u 201 (29,2 %), ve 4. u 46 (6,7 %), v 5. linii u 14 (2,0 %) a v 6. linii u jednoho (0,1 %) nemocného. PS v době zahájení léčby Iressou byl hodnocen u 56 nemocných (8,1 %) jako 0, jako PS 1 u 333 (48,3 %), jako PS 2 u 174 (25,2 %), PS 3 u 19 (2,8 %) a PS 4 u 3 (0,4 %). Údaj o PS se nepodařilo dohledat v dfokumentaci 105 nemocných. Hodnotili jsme následující parametry: léčebnou odpověď, přežití, zlepšení příznaků (únavu, dušnost, kašel, bolest, denní aktivitu).

**Výsledky:** Mezi skupinami pacientů rozdělených podle linie podání gefitinibu byl prokázán statisticky významný rozdíl ( $p < 0,001$ ) v celkovém přežití od stanovení diagnózy i v celkovém přežití od zahájení léčby gefitinibem. Medián přežití od stanovení diagnózy byl nejdelší u nemocných, kterým byl gefitinib podáván v 5. a 6. linii a postupně se prodloužoval od 1. linie do 4.–6. linie od 8,2 měsíce do 64,9 měsíce. Pokud byla délka přežití analyzována od zahájení léčby gefitinibem, tak se statisticky významně jeví přežití nejdelší ve skupině nemocných, kteří byli gefitinibem léčeni ve 2. linii (medián přežití 7,6 měsíce,  $p=0,011$ ).

Doba do progresu od stanovení diagnózy byla opět nejdelší, a to statisticky významně, ve skupině nemocných, kde byl gefitinib podáván ve 4.–6. linii ( $p < 0,001$ , medián 29,1 měsíce). Pokud jsme dobu do progresu analyzovali od zahájení léčby gefitinibem, tak tato byla v podstatě shodná ve všech liniích podání (od 2,7 měsíce do 3,8 měsíce,  $p=0,315$ ). Pokud se týká délky přežití od stanovení diagnózy a PS, tak nejdelšího přežití od stanovení diagnózy bylo dosaženo u nemocných s PS 0 a to ve 4.–6. linii (56,6 měsíce). Délka přežití od zahájení léčby gefitinibem byla nejdelší ve 2. linii u nemocných s PS 0 a to 10,3 měsíce. Doba do progresu byla opět nejdelší pro skupinu nemocných s PS 0, u kterých byl gefitinib podán ve 4.–6. linii (16,4 měsíce). Medián doby do progresu od zahájení léčby gefitinibem byl nejdelší ve skupině nemocných s PS 1, kde byl gefitinib podán v 2. linii (7,2 měsíce).

**Závěr:** Na základě hodnocení léčby gefitinibem (Iressou) u 690 nemocných ve vztahu k linii podání a PS se domníváme, že se jedná o léčbu vhodnou pro nemocné s NSCLC tam, kde je PS 0 a 1 a kde byla zaznamenána dlouhotrvající odpověď na léčbu předchozí. Pro nemocné s PS 1 se jeví gefitinib jako neúčinnější ve 2. linii.



**V. Kolek, A. Svobodník**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc a Centrum biostatistiky a analýz LF a PřF MU Brno

**Program časného přístupu – gefitinib: Dobří respondeři a jejich survival**

**B** bylo hodnoceno 590 pacientů v rámci programu časného přístupu v léčbě gefinitibem v českých pneumoonkologických centrech. U nemocných bylo hodnoceno celkové přežívání od stanovení diagnózy, přežívání od zahájení léčby gefinitibem, čas do progresu od stanovení diagnózy a čas do progresu od zahájení léčby. Tyto parametry byly statisticky srovnány mezi nemocnými s parciální remisí, stabilizovanou nemocí a progresí při léčbě. Další srovnání bylo provedeno mezi skupinami s objektivní odpovědí a bez objektivní odpovědi. V žádném z uvedených parametrů nebyl nalezen signifikantní rozdíl v přežívání. Přežívání od diagnózy bylo u pacientů s objektivní odpovědí 17,8 m, u nemocných bez odpovědi 18,5 m. Přežívání od nasazení léčby gefinitibem bylo u OOR 6,8 m, u ostatních 5,6 m, čas do progresu byl u OOR 3,2 m a u ostatních 2,4 m. Studie nepotvrdila, že by objektivní odpověď na léčbu gefinitibem byla ukazatelem lepší prognózy.

**1M. Pešek, 2J. Skříčková, 3L. Benešová, 4A. Svobodník, 3M. Minárik**<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň<sup>2</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno-Bohunice<sup>3</sup>Genomac International Praha 5<sup>4</sup>Centrum biostatistiky a analýz LF a PŘF MU Brno**Program časného přístupu – gefitinib: Pacienti s mutacemi genu pro EGFR**

**A**utoři vyšetřili somatické EGFR mutace u 83 plzeňských nemocných s adenokarcinomy, u 40 nemocných s epidermoidními karcinomy a u 5 nemocných s anaplastickými ne-malobuněčnými karcinomy plic. Nádorová DNA byla izolována z cytologických preparátů a parafinových bločků, celková výtěžnost izolací byla 86 %. Nejčastěji byly prokázány mutace exonu 19.

U nemocných s adenokarcinomy plic, kteří byli léčeni gefitinibem, měli nemocní statisticky významně delší čas do progresu nemoci, doba přežití se však statisticky významně nelišila.

Frekvence léčebných odpovědí je rovněž statisticky významně vyšší u nemocných s adenokarcinomy a se somatickou mutací genu pro EGFR. V současnosti nejsou jednotné názory na význam genetických prediktorů pro volbu biologicky cílené terapie.

Při analýze souboru 60 brněnských pacientů naproti tomu nebyly zjištěny rozdíly ani v času do progresu nemoci, ani v délce přežití při léčbě gefitinibem. Vysvětlení těchto rozdílů zřejmě souvisí s rozdílnou citlivostí použitých metod, které mohou detekovat i velmi nízké procento mutací v heterogenní nádorové tkáni.

Do budoucna zůstává otázkou, jaký podíl mutovaných nádorových buněk je ještě přijatelný pro indikaci biologicky cílené léčby a jakou metodologií tento podíl co nejpřesněji stanovit.

**<sup>1</sup>M. Zemanová, <sup>2</sup>L. Petruželka, <sup>3</sup>A. Svobodník**<sup>1</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha<sup>3</sup>Centrum biostatistiky a analýz LF a PŘF MU v Brně**Program časného přístupu – gefitinib: Tolerabilita léčby**

**K**arcinom plic je v současné době hlavní příčinou úmrtí na nádorová onemocnění u mužů v České republice a třetí v pořadí u žen a přes agresivní chirurgické, radioterapeutické a cytostatické postupy celková četnost vyléčení nepřesahuje 10 %. Pokroky v pochopení buněčné signalizace a její úlohy ve vývoji nádoru vedly k rozvoji nových léčebných strategií. Jedním z možných léčebných cílů je rodina receptorů epidermálního růstového faktoru (EGFR), protože u mnoha typů zhoubných nádorů včetně nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) je zvýšená exprese spojena se špatnou prognózou onemocnění, vysokou agresivitou tumoru a sníženou citlivostí ke klasické chemoterapii.

Gefitinib (ZD 1839, Iressa) je nízkomolekulární chinazolinový derivát, který blokuje intracelulární tyrosinkinázu EGFR a v preklinických studiích prokázal protinádorovou aktivitu, později potvrzenou v klinických studiích fáze I a II.

Přes dosavadní negativní studie fáze III jsou výsledky studií fáze II a terapeutický poměr účinnost/toxicita léku natolik významné, že gefitinib byl v předregistračním období dostupný v tzv. EAP (Expanded Access Program – program časného přístupu léku). Od 1. 1. 2002 je tento program otevřen pro diagnózu NSCLC i v České republice.

Lék je podáván nemocným s nemalobuněčným plicním karcinomem, u kterých není indikována chemoterapie pro selhání léčby, kontraindikace nebo odmítnutí. Podává se per os v tabletách v jedné denní dávce 250 mg. V období leden 2002 až březen 2004 bylo v ČR léčeno několik set nemocných v 21 centrech, analýza výsledků léčby byla provedena u 690 pacientů (197 žen, 493 mužů) o průměrném věku 65 let. Ve všech případech šlo o histologicky verifikovaný NSCLC, 45 % epidermoidní karcinom, 34 % adenokarcinom, 14 % nediferencovaný karcinom a 3 % velkobuněčný typ, 4 % jiný. 80 % nemocných bylo předléčeno, ve většině případů 1–2 liniemi chemoterapie. Snášenlivost léčby gefitinibem byla velmi dobrá a naše zkušenosti kopírují výsledky klinických studií. Nejčastějším vedlejším účinkem byla akneformní vyrážka u 39 % nemocných, u 3 % s infekčními projevy na kůži třetího stupně závažnosti. Průjem se vyskytl u 18 % nemocných a 15 % nemocných udávalo nauzeu maximálně grade 2, alterace jaterních testů byla pozorována u 6 %. Pro toxicitu byla terapie ukončena ve 2 %. Ze studií s jinými léky cílenými proti EGFR vyplynulo, že rozvoj kožní toxicity během podávání léku by mohl být prediktorem léčebné odpovědi, ale tato hypotéza nebyla analýzou dat potvrzena.

## G. Krákorová

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

### Hamartom a plicní rakovina z medicínsko-teologického pohledu

**T**ématem přednášky je hledání souvislostí mezi nezhoubným plicním nádorem – hamartomem, plicní rakovinou a lidskou nedokonalostí z biblického pohledu. Ačkoliv je forma přednášky odlehčená, její obsah vybízí k zamyšlení...

Bronchogenní karcinom, stejně jako jiné typy rakovinného bujení, je tvořen buňkami, které ztratily svou původní funkci a které se nekontrolovaně množí. Svým exponenciálním růstem do okolí a metastázováním do dalších orgánů bezprostředně ohrožují svého nositele na životě. Buňky zhoubného nádoru se chovají jako dominantní tkáň, která preferuje sebe sama a podřizuje metabolismus organismu cele svým potřebám. Jak je vidět, prozřetelnost plicní rakoviny je zřejmě mizivá. Její sebestředné chování je totiž nakonec příčinou jejího vlastního konce.

Hamartom je benigní plicní nádor, který je tvořen normální plicní tkání, která však nedosáhla normální struktury. Jde tedy o chaotickou, neuspořádanou tkáň. Stupeň závažnosti je z medicínského pohledu nízký. Obvykle neohrožuje svého nositele rizikem maligního zvratu, nelze však toto riziko podceňovat. Vyskytují se ojedinělé případy, kdy k tomuto zřejmě došlo. Hamartomy bývají uloženy periferně. Vezměme však do úvahy (s jistotou dávkou nadhledu), že buňky hamartomu relaxují, zatímco jiné plicní buňky aktivně pracují, aby zajistily pro tělo správnou funkci plic.

Z dějin víme o rozpadu mnoha lidských civilizací. Pro fungování lidské společnosti je nutné dodržování určitých pravidel – jinak dojde k rozkladu mezilidských vztahů a k rozpadu společnosti. Jsme ochotni připustit, že i my, členové lidské společnosti, se občas chováme jako dobyvatelské, egocentrické nádorové buňky, že prosazujeme sami sebe, a tím ničíme druhé a finálně i svou vlastní půdu pod nohama? Rovněž přihlížetelský, „hamartomovský“ postoj vůči druhým nelze vidět z tohoto pohledu jako „zdravý“.

V biblické řečtině užívané slovo hamartia, od čehož byl odvozen i název pro hamartom, znamená „minutí se cíle, nezasáhnutí“. Do češtiny se řecké hamartia překládá slovem hřích. Hřích znamená, že jsme svou myšlenkou, slovem či skutkem netrefili cíl – střed terče, jímž je dokonalost. Existuje však lék proti lidské nedokonalosti, proti „hamartia“?

**H. Obrová, A. Foldýnová, E. Kašparová**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno-Bohunice

**Rehabilitace u onkologicky nemocných**

**V**ýznam i náplň rehabilitace se postupně měnil, jako se měnila skladba nemocí a úrazů, u kterých se rehabilitace uplatňuje. Vždy však v pojmu rehabilitace byla zahrnuta i problematika sociální a pracovní. Pohyb se spojuje s pojmy – nezávislost, soběstačnost, aktivita, vysoká kvalita života.

Pacienti s onkologickou diagnózou mají v dnešní době díky větší dostupnosti vyšetřovacích metod, časnější a přesnější diagnóze, širokému spektru onkologické terapie a rozsáhlým preventivním programům vyšší procento pětiletého přežití. Rehabilitace onkologických pacientů má svá specifika a kontraindikace, ale v zásadě je přístup obdobný jako u ostatních nemocných. Rehabilitační program je častěji přerušován z důvodu léčebných postupů nebo některými specifickými komplikacemi. Hlavním cílem rehabilitačních zájmů a intervencí je pomoc při monitoraci bolesti, terapie lymfedému, maximální obnovení a uchování funkcí v oblasti pohybového systému, edukace a psychická podpora v plánování životních aktivit. Rehabilitační péče je prováděna ambulantně nebo za hospitalizace, formou lázeňské péče a prostřednictvím rekondičních pobytů.

Formy aplikovaných cvičení v onkologii dělíme na: pasivní cvičení, aktivní cvičení s asistencí terapeuta, aktivní cvičení bez pomoci a bez odporu, proti odporu, strečinkové cvičení, funkční cvičení, speciální a aerobní cvičení.

Rehabilitační cíle u nemocných s plicními tumory jsou zaměřeny na: prevenci plicní nedostatečnosti a zánětu v dýchacích cestách, zlepšení ventilačních parametrů, udržení pohyblivosti hrudníku, snížení bronchiální obstrukce a zlepšení průchodnosti dýchacích cest, zvýšení fyzické kondice.

Počet pacientů hospitalizovaných na onkologickém oddělení KNPT v roce 2004 byl 358. Počet hospitalizací činil 666 (rozdíl jsou rehospitalizace). Průměrný věk pacientů činil 65 roků.

Rehabilitačních výkonů na oddělení v roce 2004 bylo provedeno 426 u 43 pacientů pod dohledem fyzioterapeuta. Rehabilitace většiny nemocných, nevyžadující přítomnost fyzioterapeuta, provádějí sestry.

Je třeba mít na paměti, že každá fyzická a psychosociální rehabilitace se míjí účinkem, pokud není poskytována s pochopením, jemností a soucitem.

## I. Hajšmanová

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

### Onkologičtí pacienti – od prvozáchyty k léčbě

**P**ráce pojednává o onkologických pacientech od jejich první návštěvy lékaře až k léčbě. Hlavní důraz je kladen na psychologickou podporu, kterou sestra poskytuje pacientovi a snaží se mu pomoci vyrovnat se s nemocí, která zasáhne nejen jeho, ale i celou rodinu. Dozvíme se vše o první návštěvě, vyšetření, hospitalizaci a léčbě. A hlavně o pocitech pacienta, který se dovídá diagnózu – karcinom plic.

## M. Hajdúch, J. Berkovcová, M. Dziechciarková, R. Trojanec, A. Janošťáková, S. Wiecek, I. Grygárková, V. Kolek

Laboratoř experimentální medicíny, Dětská klinika a Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN v Olomouci

### Predikce účinnosti EGFR1 inhibitorů v klinické onkologii

**R**eceptor 1 pro epidermální růstový faktor (EGFR1) je patologicky aktivovaný u řady solidních nádorů epitelálního původu, proto je vhodným cílem pro terapeutické působení inhibitorů tyrozinkinázy. Novou možností pro pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) jsou nízkomolekulární inhibitory gefitinib a erlotinib. Léčebná odpověď typu kompletní či parciální remise je však zaznamenána u relativně malého počtu pacientů (přibližně 10 %). Ke zvýšené aktivaci EGFR1 přispívá několik mechanismů: amplifikace genu EGFR1, overexprese genu EGFR1, popřípadě aktivující mutace genu EGFR1 nejčastěji přítomné v exonu 19 (cca 50 % všech mutací) a exonu 21 (cca 40 % všech mutací). Rezistence na léčbu gefitinibem je způsobena mechanismy, které nesouvisejí se zvýšenou aktivitou EGFR1. Přibližně u 10 % rezistentních pacientů se nachází aktivující mutace kodonu 12 nebo 13 genu k-ras. Protein K-ras je členem MAPK signální dráhy a za fyziologických podmínek je aktivovaný proteinem EGFR1. U souboru 74 pacientů s NSCLC (53 mužů / 21 žen), kteří byli léčeni gefitinibem v rámci programu časného přístupu, byly vyšetřeny aberace genu EGFR1 a k-ras. U 4 pacientů byla zaznamenána parciální regrese onemocnění a u 24 pacientů byla zastavena progresse onemocnění (SD). Výchozím materiálem pro vyšetření byla zamražená nádorová tkáň nebo parafinové bloky, popřípadě cytologické preparáty. Ze vzorků s >70% zastoupením nádorových buněk byla izolována DNA pomocí komerčního kitu firmy Qiagen. Ze vzorků s <70% zastoupením nádorové populace byly nádorové buňky získány metodou laserové mikrodisekce. Bodové mutace genů EGFR1 a k-ras byly detekovány přímou sekvenací exonu 21 genu EGFR1 a exonu 1 genu k-ras. Delece exonu 19 genu EGFR1 byly vyšetřovány pomocí fragmentační analýzy PCR produktů a potvrzeny sekvenací jednotlivých fragmentů. Expres EGFR1 byla stanovena imunohistochemicky pomocí myši monoklonální anti-lidské EGFR protilátky firmy DakoCytomation. Metodou FISH byl určen počet kopií genu EGFR1 na tkáňových řezech či cytologických preparátech nádorových tkání. Mutace genu EGFR1 byla detekována u 4 pacientů, z toho u 2 pacientů se jednalo o u mutaci L858R v exonu 21 (PR), u jednoho byla přítomna mutace L862Q exonu 21 (klinická odpověď neznámá) a u posledního z nich delece exonu 19 (PR) spojená s inzercí jedné aminokyseliny (del 747-753 ins S). Mutace genu k-ras byly vyšetřeny u 67 pacientů, u žádného pacienta nebyla nalezena současná mutace EGFR1 a genu k-ras v kodonu 12 v exonu 1 a současně žádný z pacientů s mutací v k-ras genu z terapie gefitinibem neprofitoval. U 28 sledovaných pacientů byla stanovena exprese EGFR1 v nádorových buňkách. U 4 z nich byla exprese EGFR1 negativní. U 16 nemocných byla zaznamenána 80–100% pozitivita nádorových buněk; ve většině případů se jedná o pozitivitu membránovou, ve 2 případech byla zaznamenána kombinovaná pozitivita (membránová a cytoplazmatická) a ve dvou případech pozitivita pouze aberantní cytoplazmatická. U 4 pacientů byla detekována vyšší než 50% membránová pozitivita exprese EGFR1 a u zbývajících 4 nemocných menší než 50% exprese EGFR1. Expres EGFR1 receptoru v našem souboru pacientů nebyla vázaná na klinickou odpověď na gefitinib. Metodou FISH bylo vyšetřeno celkem 25 pacientů ze sledované skupiny. Amplifikace genu EGFR1 byla zjištěna u 4 pacientů a u 1 nemocného trizomie chromozomu 7. U 2 pacientů byly detekovány hraniční hodnoty ukazující na patologické změny na chromozomu 7 v oblasti genu EGFR1. Většina pacientů s amplifikací genu EGFR1 měla typ klinické odpovědi SD. U pacientů s klinickou odpovědí typu SD či PR bey amplifikace EGFR1 receptoru jsme nalézali amplifikaci genu Her-2/neu. Výsledky naší studie potvrzují publikovaná data a ukazují, že klinickou odpověď NSCLC pacientů na gefitinib lze racionálně predikovat na základě in vitro vyšetření.

**Poděkování:** Práce na projektu byla podporována firmou Astra-Zeneca, granty MSM6198959216, IGA MZCR NC7506-3 a NC7495.