



# ABSTRAKTY

XV

ZÁPADOČESKÉ

PNEUMOONKOLOGICKÉ

DNY

8. – 9. 11. 2007



**Marel M.**

1. klinika TRN, 1. LF UK a VFN, Praha

**Epidemiologie a diagnostika plicního karcinomu v ČR a ve světě**

**P**licní karcinom (BCA) zůstává po mnoho let jedním z nejzávažnějších zdravotních problémů v České republice. Incidence u mužů sice od poloviny 90. let mírně poklesla, avšak stále je jednou z nejvyšších v Evropě i ve světě. U žen naopak – podle posledních dostupných údajů UZIS z roku 2004 – trvá nárůst incidence tohoto onemocnění. V tomto sdělení bychom rádi popsali vývoj i stav nejdůležitějších epidemiologických ukazatelů tohoto onemocnění do roku 2004.

Údaje o incidenci jsou v tab. 1.

**Tab. 1 Incidence BCA v ČR 1970–2004**

Rok	1970	1980	1990	2003	2004
<b>Muži</b>	89,4	100,2	99,6	92,1	94,3
<b>Ženy</b>	7,7	11	15,9	26,5	29,9

Z tabulky vyplývá, že vrchol incidence byl u mužů v 80. a 90. letech (1996 = 102,3/100 000), u žen byla zatím nejvyšší incidence v roce 2004 (29,9/100 000). Pro lepší představu uvedeme i absolutní počty diagnostikovaných v posledních dvou letech, ze kterých máme k dispozici údaje, tedy z roku 2003 a 2004. V roce 2003 byl BCA diagnostikován u 4 596 a v roce 2004 u 4 687 mužů, žen ve stejných letech bylo diagnostikováno 1 399 a 1 565.

Pokud se podíváme na počty nemocných hlášených v krajích ČR, vidíme značné rozdíly. Nejvíce mužů onemocnělo ve Středočeském kraji, 648, a v Praze, 529, nejméně v kraji Vysočina, 192. Žen onemocnělo nejvíce v Praze, 309, dále ve Středočeském kraji, 207, a nejméně opět v kraji Vysočina, 40.

V tab. 2 je uvedena incidence BCA v některých krajích ČR.

**Tab. 2 Incidence BCA ve vybraných krajích ČR v roce 2004**

Území	muži n/100 000	ženy n/100 000
<b>Praha</b>	95	51
<b>Středočeský kraj</b>	116	36
<b>Jihočeský kraj</b>	95	29
<b>Plzeňský kraj</b>	111	27
<b>Karlovarský kraj</b>	123	48
<b>Jihomoravský kraj</b>	76	21
<b>Olomoucký kraj</b>	82	26

Z údajů o incidenci dle věkových skupin pro rok 2004 je zřejmé, že u mužů se BCA diagnostikuje nejvíce ve věku 60–64 let (absolutní počet 839 mužů), u žen ve věku 70–74 let (absolutní počet 254 žen).

Pokud si budeme všimnout relativního počtu nemocných vztahovaných na 100 000 osob věkové skupiny, pak nejvyšší incidence je u mužů ve věkové skupině 75–79 let (498/100 000) a u žen ve skupině osob ve věku 80–84 let a dosahuje 112/100 000. Ve srovnání s rokem 2003 došlo k posunu maximálního absolutního počtu nemocných do mladších věkových skupin o 10 let u mužů a o 5 let u žen.

Ve věku pod 60 let bylo diagnostikováno v roce 2003 z celkového počtu nemocných mužů 28,2 %. V roce 2004 to bylo 27,1 %.

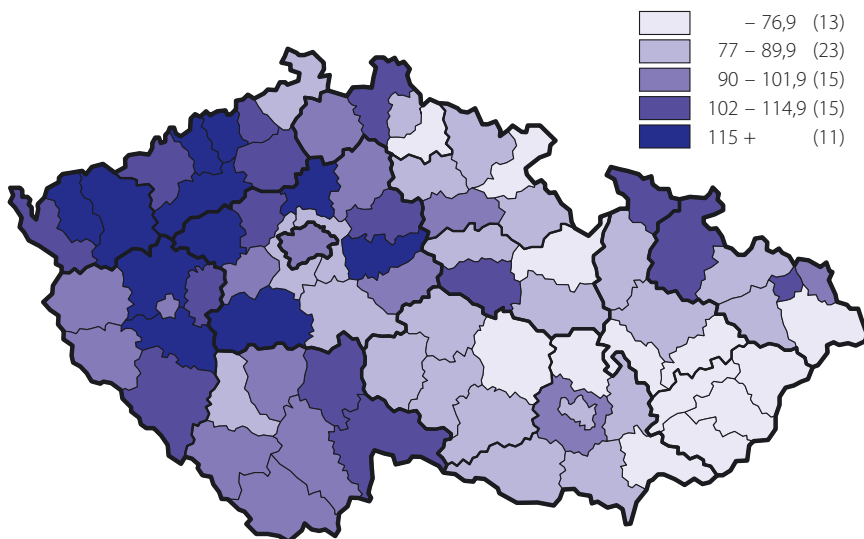
Mezi ženami bylo diagnostikováno toto onemocnění pod 60 let v roce 2003 u 28,8 %. V roce 2004 se tento počet snížil stejně jako u mužů na 27,1 %.

Pro lepší představu o rozdílech v diagnostice BCA připojuji obrázek České republiky s vyznačenou intenzitou výskytu BCA.

**Novotvary 2004 / Cancer incidence 2004**

**Incidence ZN, průdušnice a plicí na 100 000 mužů (průměr 2000–2004)**

*Incidence of MN of trachea, bronchus and lung per 100 000 males (average 2000–2004)*



Z údajů o úmrtnosti na BCA v letech 1940 až 2004 vyplývá, že se počet mužů a žen zemřelých na toto onemocnění v ČR v tomto období zvýšil cca 10krát. Rovněž tak fakt, že u mužů i u žen, ve srovnání s rokem 2003, došlo k malému zvýšení počtu zemřelých v roce 2004. Viz tab. 3.

**Tab. 3 Úmrtnost na BCA v letech 1940–2004**

	<b>Muži abs. počet</b>	<b>Ženy abs. Počet</b>	<b>n/100000</b>	<b>n/100000</b>
<b>1940</b>	426	134	12,1	3,7
<b>1960</b>	3 145	386	66,8	7,8
<b>1980</b>	5 100	638	101,8	12,0
<b>2000</b>	4 480	1 246	89,6	23,6
<b>2003</b>	4 227	1 341	85,1	25,6
<b>2004</b>	4 346	1 343	87,4	25,7

O současné úrovni diagnostiky a léčby nás rovněž informují data v ročence Novotvary 2004 vydané UZISem ČR.

Ze všech nově diagnostikovaných 4 687 nemocných mužů v ČR bylo histologicky verifikováno v roce 2004 75 %, v roce 2003 to bylo 72 %. Nejvíce v Plzeňském kraji, 83 %, v Praze, 81 %, a nejméně v kraji Pardubickém, 64 %. Včasnost diagnostiky byla hodnocena u 4 337 nemocných. Z nich bylo diagnostikováno v době delší než 6 týdnů 8,5 %. V roce 2003 to bylo 10,6 %.

Stadia, ve kterých byli nemocní diagnostikováni, byla hodnocena u 3 553 nemocných. Z nich bylo v 1. stadiu TNM diagnostikováno 9,4 % (v roce 2003 11,6 %), ve druhém TNM stadiu bylo 9,1 % (v roce 2003 8,5 %) ve 3. TNM stadiu bylo 30,9 % (2003/32,2 %) a ve 4. stadiu TNM bylo nejvíce nemocných, 50,4 % (2003/ 47,7 %).

Chirurgickou léčbu (exstirpaci či radikální odstranění nádoru) mělo 10,2 % (2003/10,8 %) nemocných mužů, radioterapii (RT) 24,3 % (2003/21,8 %), chemoterapii (CHT) 34 % (2003/32,1 %), neléčeno bylo 41,9 % (2003/44,5 %).

Podobné údaje pro ženy jsou následující: Z celkem 1 565 nově diagnostikovaných bylo verifikováno 72 % (2003/69 %), nejvíce v kraji Olomouckém, 84,9 % a v Plzeňském kraji 84,2 %. Nejméně nemocných žen bylo verifikováno v kraji Pardubickém a Královéhradeckém 59,3 %. Včasnost diagnostiky byla hodnocena u 1 183 nemocných žen. Nad 6 týdnů bylo diagnostikováno, stejně jako v roce 2003, 12,2 %. Stadia TNM byla stanovena u 1 116 žen. V 1. stadiu TNM bylo diagnostikováno 13,6 % (2003/10,3 %), v 2. stadiu TNM 6,4 % (2003/6,9 %), ve 3. stadiu TNM 26,7 % (2003/ 27 %) a ve 4. stadiu TNM 53,2 % (2003/55,8 %).

Chirurgickou léčbu (exstirpaci či radikální odstranění nádoru) podstoupilo 14,1 % (2003/10,1 %) nemocných žen, radioterapii mělo 18,7 % (2003/18,5 %), CHT 31 %, (2003/31,1 %), neléčeno bylo 44 % (2003/47,1 %).

Pětileté přežívání nemocných z let 1994–1998 bylo u mužů 6,5 % (2003/ 6,3 %) a 9,5 % (2003/9,3 %) u žen pro všechna stadia TNM.

Histologické typy BCA se v ČR mění jen málo, jak vyplývá z následující tabulky 4 zahrnující údaje jak pro celou ČR, tak ze dvou klinických pracovišť z posledních let. Lze pozorovat mírný pokles epidermoidního typu BCA a nárůst adenokarcinomu.

**Tab. 4 Morfologické typy BCA v ČR a na dvou klinických pracovištích**

Histologie		1985	1990	1997	1998 2000	2002	2001 2003	2004 2006
<b>Epidermoidní ca</b>	ČR FN Motol I. TRN	55 %	52 %	51 %	49 %	51 %	37 %	30 %
<b>Adeno ca</b>	ČR FN Motol I. TRN	13 %	17 %	19 %	26 %	20 %	34 %	25 %
<b>Malobuněčný ca</b>	ČR FN Motol I. TRN	23 %	23 %	23 %	18 %	22 %	18 %	24 %
<b>Nediferencovaný – velkobuněčný ca</b>	ČR FN Motol I. TRN	9 %	8 %	7 %	7 %	7 %	11 %	21 %

Pokud srovnáme starší údaje s výše uvedenými, vidíme, že se situace přes veškerou dosavadní snahu nelepší. BCA byl v roce 2004 nejčastěji smrtícím nádorem u mužů s 87/100 000 zemřelými před kolorektálním karcinomem (51,2/100 000) a ca prostaty s 28/100 000. Je třetím nejčastěji smrtícím nádorem u žen (za karcinomem prsu 37,1/100 000 a kolorektálním karcinomem 36,8/ 100 000) s počtem zemřelých žen 25/100 000.

Na BCA umírá v ČR stále více než 5 600 osob, mění se poměr mužů : ženy od dříve uváděných 10 : 1 k současnému poměru 3 : 1. Nedaří se zvýšit počty nemocných diagnostikovaných v časnějších TNM stadiích – např. v roce 1980 bylo v 1. a 2. stadiu diagnostikováno 39,4 % mužů a 27,87 % žen, v roce 1996 to bylo jen 16,7 % mužů a 15,1 % žen. V posledním hodnoceném roce 2004 lze pozorovat lehké zlepšení, kdy se 1. a 2. stadium TNM diagnostikovalo u 18,5 % nemocných mužů a 20 % žen s BCA.

Jako další příznivý nález svědčící o lepší úrovni diagnostiky lze hodnotit i vyšší procento verifikovaných BCA než v roce 2003. Procento verifikovaných se u mužů zvýšilo z 72 % na 75 % a z 69 % na 72 % žen v roce 2004. Pro srovnání lze uvést, že např. v roce 1980 byl BCA verifikován pouze u 63 % nemocných bez rozdílů pohlaví. I v procentu osob diagnostikovaných za více než 6 týdnů dochází k příznivému posunu ve prospěch dříve diagnostikovaných. V roce 1980 byl BCA diagnostikován za více než 6 týdnů u 26 % nemocných, v roce 2004 „jen“ u 10,6 % mužů a 12,2 % žen.

Vývoj ukazatelů léčby se mění jen málo. Pozitivní je, že oproti 9,3 % operovaným mužů z let 1980 jich v roce 2004 podstoupilo tuto léčbu 10,2 %, u žen se procento operovaných zvýšilo více, a to z 9,4 % na 14,1 %. Indikací radioterapie (RT), jak se zdá, během uplynulých 27 let ubývá. Oproti 26 % mužů a 19 % žen podstoupivších RT v roce 1980 je jich v roce 2004 24,3 % a 18,7 %. Naopak přibýlo procento nemocných léčených chemoterapií. V roce 1980 to bylo 17,8 % mužů a 18,4 % žen, v roce 2004 je to 34 % mužů a 31 % žen.

V přednášce budou výše uvedené epidemiologické údaje porovnány s dostupnými epidemiologickými parametry BCA z jiných zemí světa. Za zajímavé považují srovnání s výsledky BCA „auditů“ ve Velké Británii. Podle přednášky Národního informačního centra v Leedsu na 12. světové konferenci o plicním karcinomu v Soulu je 5leté přežití nemocných s BCA v UK pod úrovní jiných rozvinutých zemí. Výrazné rozdíly v přežívání jsou i uvnitř UK. Studie začala v 2004 a do února 2007 měli data od 35 027 nemocných. Z roku 2005 mají v evidenci 10 920 nemocných, medián věku nemocných mužů byl 72 let, poměr mužů : ženy = 6 584 : 4 336. Pouze 57 % nemocných bylo verifikováno a byla stanovena morfologická diagnóza. Pouze 8,6 % všech nemocných podstoupilo plicní resekci.

Při dlouhodobém sledování lze vystopovat v posledních letech v České republice nepříznivou tendenci k posunu onemocnění do mladších věkových skupin a ve stále se snižujícím počtu nemocných diagnostikovaných v 1. a 2. TNM stadiu. Naopak v ukazatelích včasnosti diagnostiky trvá příznivý trend v ubývání počtu pozdě diagnostikovaných nad 6 týdnů i ve stále se zvyšujícím počtu verifikovaných onemocnění. Jak se zdá, hlavním důvodem změn v epidemiologických ukazatelích BCA jsou měnící se kuřácké zvyky, důkladnější diagnostika (narůstající počty CT, PET aj.) i zlepšené možnosti CHT a operativy. K zásadnímu obrátu může vést omezení kuřáckých zvyků v populaci a další rozšíření neúčinnějších léčebných modalit (kombinace CHT a operace, nové účinné léky i další studium biologické léčby nádorů). Věříme, že přínosem mohou být v budoucnosti i nové screeningové metody (low dose spiral CT v kombinaci s autofluorescenční bronchoskopií u rizikových skupin určených podle genetických rizik, biomarkerů, profesionální zátěže, kuřáctví a spirometrie) za předpokladu, že velké randomizované studie probíhající dosud ve světě prokážou snížení mortality ohrožených osob ve vyšetřované skupině.

## Topolčan O., Pešek M.

Fakultní nemocnice LF UK a FN Plzeň

### Biologická aktivita nádorů plic

Cílem prezentace je ukázat současný stav znalostí biologické aktivity plicního karcinomu. V přehledném referátu jsou diskutovány nejen klasické nádorové markery, ale především angiogenní faktory, cytokiny, proliferační nádorové markery a cytokeratinové fragmenty. Autoři na vlastních výsledcích dokumentují, že na rozdíl od jiných nádorů může u plicních nádorů mít sledování nádorových markerů diagnostický a prognostický význam. Jsou diskutovány sensitivity jednotlivých markerů v průběhu follow up nádoru a při kontrole terapie. V práci je porovnán současný stav využití nádorových markerů v České republice s připravovanými doporučenými postupy Evropské skupiny nádorových markerů (EGTM) a Americké společnosti pro klinickou biochemii (ACCC).

**Ferda J.<sup>1,2</sup>, Ferdová E.<sup>1,2</sup>, Kreuzberg B.<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Radiodiagnostická klinika LF UK a FN Plzeň<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, FN Plzeň**Možnosti hybridního zobrazení PET/CT a MRI v diagnostice bronchogenního karcinomu**

**V** současné době dochází k posunu indikací zobrazovacích metod v primární diagnostice i stagingu a restagingu nádorových onemocnění, bronchogenní karcinom představuje diagnózu, u níž je tento posun jeden z nejvýraznějších

Zavedení hybridního zobrazení 18FDG PET/CT do klinické praxe s sebou přineslo komplexní zobrazení, které v sobě zahrnuje plně diagnostickou kvalitu CT vyšetření obohacenou o informaci o metabolismu tkání. Vzhledem k tomu, že až na mucin produkující adenokarcinomy plic všechny ostatní histologické varianty vysoce akumulují FDG jako analogický substrát glykolýzy, je PET/CT ideální zobrazovací metodou pro posouzení jak primárního stagingu, tak restagingu. Protože však kritérium odstupu 6 měsíců od ukončení veškeré terapie nemůže být často v indikacích PET/CT dodrženo, je velká část vyšetření prováděna jako vyšetření pro hodnocení odpovědi na terapii (therapy response imaging). Problémy s variabilní akumulací FDG v uzlinách postižených nádorem a v uzlinách reaktivně změněných se promítají v menší spolehlivosti k posouzení infiltrace uzlin mediastina, pečlivou konzultací mezi radiodiagnostikem, plicním onkologem a hrudním chirurgem je však možné zvolit optimální přístup i v nevyhraněných případech postižení mediastinálních uzlin. Jednoznačná suverenita PET CT v diagnostice vzdálených metastáz je ve všech lokalizacích s výjimkou mozku.

Magnetická rezonance v současné době disponuje podobně jako PET/CT možností provedení celotělového vyšetření, ve srovnání s PET/CT je mnohem přesnější v detailním posouzení postižení v oblasti kanálu páteřního. Nové sekvence umožňují posoudit i postižení plicního parenchymu, jater, nadledvin i kostní dřeně. Pouze správně provedená magnetická rezonance mozku může vyloučit metastatické postižení mozku, proto pro definitivní staging u nemocných s neurologickým nálezem je nutné toto vyšetření provést.

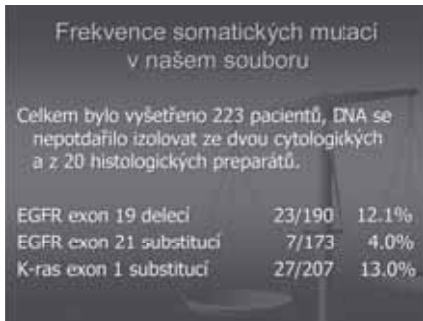
**Pešek M., Benešová L., Belšánová B., Brůha F., Mukenšnabl P., Jančaříková D., Krejčí J., Minárik M.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň, Laboratoř molekulární genetiky Genomac Praha, Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň

**Mutace EGFR a k-ras onkogenů jako prediktorů účinnosti tyrozinkinázových inhibitorů u pacientů s NSCLC**

**M**utace genu pro EGFR a k-ras se pokládají za významné prognostické i prediktivní faktory pro výsledek biologicky cílené terapie inhibitory tyrozinkinázy (gefitinib, erlotinib). Autoři referují o výsledcích genetických vyšetření 223 nemocných léčených gefitinibem v rámci programu časného přístupu v letech 2002–2005 a 59 nemocných léčených erlotinibem v letech 2005–2007. Mutace byly vyšetřovány ze vzorků nádorové tkáně s využitím laserové mikrodisekce, analýza mutací EGFR a k-ras byla prováděna kombinací fragmentační analýzy a DNA sekvenování a separací heteroduplexů v teplotních gradientech.

**Výsledky:**







### Nemocní léčení erlotinibem v letech 2005–2007:

n = 77, muži 52, ženy 25, prům. věk 61,5 let, rozmezí 41–81 let.

Epidermoidní Ca 39, adenokarcinomy 32, anaplastické a n.s. NSCLC 6.

Geneticky vyšetřeno: 59 nemocných, z toho epidermoidní 30, adenokarcinomy 26, anaplastické a n.s. NSCLC 3.

Mutace EGFR nalezeny u 5 pac., 3 muži a 2 ženy, všichni adenokarcinomy.

Mutace k-ras nalezeny u 6 nemocných – 5 mužů a 1 žena, adenokarcinomy 3, epidermoidní Ca 3.

Nemocní s TTP ≥ 3 měsíce

Epidermoidní Ca	7	
Adenokarcinomy	10	
Anaplast. a n.s. NSCLC	1	
Z geneticky vyšetřených	5/18	27,8 %
Nemocní bez mutací	10/48	20,8 %
EGFR mutace	4/5	80 %
K-ras mutace	1/6	16,7 %

EGFR mutace nevyšetřeny u TTP ≥ 3 měsíce u 2 pac. s adenokarcinomy.

### Závěr:

Na základě našich výsledků předkládám algoritmus, který by měl pomoci vyhodnotit prognózu nemocných podle jejich EGFR statusu, pohlaví a typu nádoru. Podle našich závěrů doporučujeme vyšetřovat EGFR mutace u pacientů s adenokarcinomy, kde je zvažována léčba inhibitory tyrozinkinázy. Pacienti s k-ras mutacemi sice mohou z této léčby rovněž profitovat, při progresi je však vhodné zvážit chemoterapii II. nebo i III. linie.

Podporováno IGA MZ NR 9087-3

**Minárik M.**

Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac International, s.r.o.

## Co může přinést genetické vyšetření vrozených DNA polymorfismů v onkologické léčbě nemalobuněčného karcinomu plic?

**S**nástupem celé řady moderních cytostatik zaměřených na potlačení či úplnou inaktivaci systémů DNA a RNA syntézy, buněčného dělení a přenosu růstových signálů se do popředí zájmu dostává možnost cílené selekce nejvhodnější léčebné kombinace na základě predikce jejich očekávané účinnosti a míry toxicity. U celé řady těchto preparátů bylo prokázáno, že jejich účinnost je ovlivněna variacemi v genech, jejichž produkty se účastní systémů souvisejících s mechanismem daného léčebného účinku. Variace mohou být taktéž zodpovědné za rozdílnou kinetiku lékového metabolismu a tím přímo ovlivňovat jeho toxicitu. DNA variací může být například mutace vzniklá v průběhu maligní proliferace nebo genový polymorfismus (vrozená predispozice). Na rozdíl od často studovaných mutací v nádorových tkáních (např. EGFR, Kras, p53) nebývá průkaz souvislosti v případech polymorfismů tak přímočarý. Většinou se jedná o komplexní korelaci účinku a toxicity s více polymorfismy najednou.

V našem projektu se zabýváme sledováním vztahu sady vybraných jednonukleotidových polymorfismů (SNP) v genech zajišťujících opravy DNA, kontrolu buněčného cyklu a transportní kinetiku. Naše výsledky naznačují, že při vhodně zvolené kombinaci je možné primárním genetickým vyšetřením z periferní krve pacienta predikovat účelnost nasazení chemoterapeutických léčebných schémat.

Podporováno IGA MZ NR/9087-3

**Beržinec P.**

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, SR

## Súčasný pohľad na rolu biologickej liečby pri NSCLC

Klinický výskum cielenej biologickej liečby pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) priniesol asi 20 neúspešných štúdií fázy III a do roku 2007 iba 2 úspešné, dnes už dobre známe štúdie: BR.21 a ECOG 4599. Medzi januárom a októbrom 2007 boli publikované výsledky ďalších 4 úspešných, resp. aspoň čiastočne úspešných, štúdií fázy III, ktoré už zmenili a iste ďalej zmenia zaužívané algoritmy liečby. Tri z nich boli rozsiahle medzinárodné štúdie – ich zhrnutie je v tab. 1. (1, 2, 3). Štvrtá (V-15-32) bola menšia a realizovaná výlučne v ázijskej populácii – v nej docielil gefitinib v 2–3. línii liečby približne rovnaké výsledky (odpoveď na liečbu, doba do progresie, prežitie) ako docetaxel (4).

**Tab. 1: Zhrnutie troch medzinárodných štúdií fázy III zameraných na cieľnú biologickú liečbu pri pokročilom/metastázovanom NSCLC**

Štúdia /charakteristiky	AVAiL (AVAstin in Lung)	INTEREST (Iressa NSCLC Trial Evaluating REsponse and Survival against Taxotere)	FLEX First-line in Lung cancer with ErbituX
<b>Sponzor</b>	Roche	Astra-Zeneca	Merck KGaA
<b>Dizajn</b>	GP vs GP + B	Dcx vs Gef	NP vs NP + C
<b>Línia liečby</b>	1.	2. – 3.	1.
<b>Hlavný cieľ</b>	Superiorita GP + B	Noninferiorita Gef	Superiorita NP + C
<b>Počet pacientov</b>	1 043	1 466	1 125
<b>Hlavný výsledok</b>	+: dlhšia doba do progresie s GP + B	+: ekvivalentné prežitie, noninferiorita (nie 3. línia)	+: predĺžená doba prežitia s NP + C
<b>Implikácie pre prax</b>	Registrácia B pri NSCLC – rozšírená	? (Pbiehajú rokovania s regulačnými úradmi)	Registrácia C pri NSCLC (r. 2008)

GP = gemcitabin/cisplatina, B = bevacizumab (Avastin), Dcx = docetaxel, Gef = gefitinib (Iressa), NP = vinorelbin (Navelbin)/cisplatina, C = cetuximab (Erbixux)

Navyše, efektívnosť a bezpečnosť erlotinibu pri pokročilom NSCLC, podobná ako v prelomovej štúdií BR.21, bola potvrdená v rozsiahlej štúdií fázy IV (TRUST) globálne a aj v európskej subpopulácii (5). Ďalší vývoj cielenej biologickej liečby je úzko spojený s identifikáciou nových prediktívnych a prognostických faktorov a s overením tých, ktoré sú už známe v prospektívnych klinických štúdiách.

**Literatúra:**

- Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomized, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naive patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007; 25:388. LBA7514.
- Douillard J-Y, Kim E, Hirsh V, et al. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST). *J Thor Oncol*, 54, 2007, 2:305-306.
- Merck. Erbitux phase III study - FLEX increases overall survival in first-line treatment of non-small cell lung cancer. News release. September 11, 2007. <http://news.merck.com/cc/newsrelease.nsf/Open>
- Niho S, Ichinose Y, Tamura T, et al. Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in Japanese patients with non-small-cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007; 25:387. LBA7509.
- Smit E, Reck M, Krzakowski M, et al. Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): interim results from the European subpopulation of the open-label TRUST study. *Eur J Cancer*, 2007; 5:359.

**Feltl D.**

Klinika onkologická, Fakultní nemocnice Ostrava

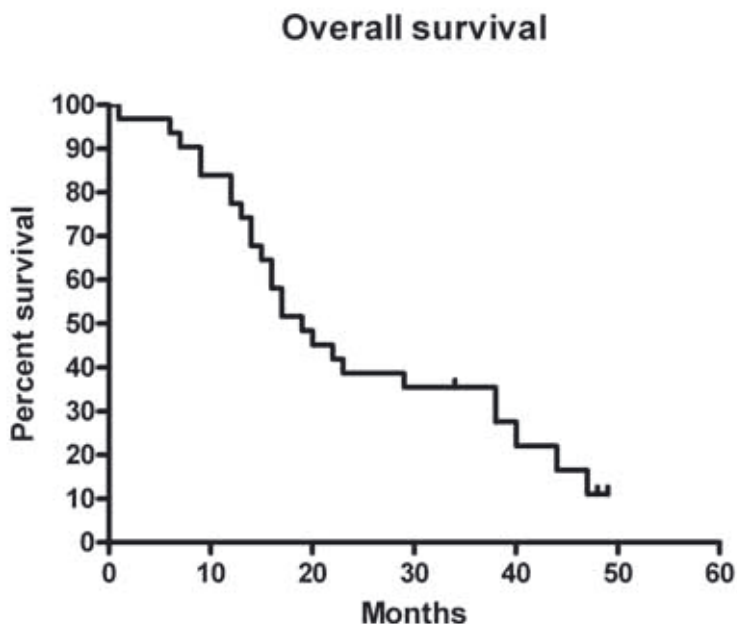
**Vysokodávkovaná akceleroaná radioterapie v léčbě lokálně pokročilého NSCLC**

**Úvod:** Prognóza standardně léčeného inoperabilního NSCLC je špatná a je nutné hledat nové léčebné postupy. Přinášíme vlastní výsledky vysokodávkované akceleroané radioterapie.

**Pacienti a metody:** V letech 1998–2003 jsme léčili celkem 31 pacientů s inoperabilním NSCLC akceleroáým režimem 75 Gy/5,5 týdne. Cílovým objemem byla pouze makroskopická choroba, elektivní ozáření mediastina nebylo indikováno. V souboru bylo 25 mužů a 6 žen s mediánem věku 68 let (rozmezí 54–78). Čtyři pacienti byli ve stadiu I, 5 ve stadiu II, 13 ve stadiu IIIA a 9 ve stadiu IIIB. Devatenácti pacientům byla podána neoadjuvantní chemoterapie. Zkoumali jsme akutní a chronickou toxicitu, lokální kontrolu a přežití.

**Výsledky:** Léčba byla velmi dobře tolerována a dokončili ji kromě jednoho všichni pacienti. Zaznamenali jsme 23 kompletních remisí (74 %), 6 parciálních remisí (19 %) a jednu primární progresi s exitem během léčby. Po minimálním tříletém poléčebném sledování dosahuje lokální kontrola 62 %, 3leté bezpříznakové období 35 % a celkové 3leté přežití 42 % (obr.1). Střední doba celkového přežití je 20 měsíců (rozmezí 0–50). Z pozdní toxicity dominuje ezofagitida, ale dosahuje maximálně stupně 2 dle RTOG.

**Závěr:** Výsledky naší studie potvrzují existenci časového faktoru v radiobiologii NSCLC a demonstrují zajímavá data lokální kontroly i celkového přežití.

**Obr. 1: Celkové přežití**

**Zatloukal P.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. lékařské fakulty UK, FN Bulovka, a IPVZ, Praha

**Gemcitabin v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic**

**G**emcitabin je protinádorový antimetabolit, který v preklinickém zkoušení prokázal výraznou aktivitu proti širokému spektru solidních nádorů, včetně nemalobuněčného karcinomu plic. Jedná se o analog pyrimidinového nukleosidu deoxycytidinu, na kterém byly na 2. uhlíku deoxyribózy nahrazeny dva atomy vodíku fluorem.

V klinické praxi se začal používat v 90. letech, kdy bylo publikováno více než deset studií prokazujících jeho účinnost v monoterapii u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle používané dávky v monoterapii se v publikovaných studiích pohybovaly v rozmezí

1000–1250 mg/m<sup>2</sup> a byly podávány 1., 8. a 15. den čtyřtýdenního cyklu. Jeho největší výhodou je velmi nízká toxicita a velmi dobrá snášenlivost i u nemocných vyššího věku.

Kombinace gemcitabinu s cis-platinou byla v různých dávkovacích schématech vyzkoušena v řadě studií. Jeví se účinnější než monoterapie gemcitabinem. Procento léčebných odpovědí se pohybuje v různých studiích v širokém rozmezí od 26 do 54 % při dobré snášenlivosti léčby. Kombinace gemcitabinu s karboplatinou se používá méně často. Záměna cis-platiny karboplatinou není provázena snížením účinnosti nebo zvýšením toxicity. Tato kombinace je lépe použitelná v ambulantní léčbě. Na rozdíl od cis-platiny nevyžaduje totiž náročné hydratační režimy.

Kombinace gemcitabinu s jinými novými léky prokázaly v klinických studiích účinnost, ale jejich používání v běžné klinické praxi se zatím příliš nerozšířilo. Nejsou doklady z větších randomizovaných studií třetí etapy klinického zkoušení, které by prokazovaly jednoznačně vyšší účinnost oproti kombinacím s platinovými deriváty.

Gemcitabin je velmi důležitým a významným prostředkem v terapii nemalobuněčného karcinomu plic, kterým lze dosáhnout zlepšení prognózy i kvality života nemocných.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211.

**Vansteenkiste J.**

Respiratory Oncology Unit (Pulmonology) and Leuven Lung Cancer Group, University Hospital Leuven, Belgium

**Advanced NSCLC: A continuum from first-line to relapse treatment**

The management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) has progressed over the last 3 decades. Advances in chemotherapeutic drugs and the use of multi-drug combinations, biological agents and new management strategies have provided modest survival benefits. However, improving quality of life is equally important, and involves a therapeutic strategy that considers the optimal balance between treatment activity (survival, symptom control) and treatment burden (side effects, duration of hospital stay). There remains room for improvement of our current standard approach with platinum doublets, given that the 1-year survival is approximately 35 %.

In first-line treatment, the option of adding more cytotoxic agent to a platinum-based doublet does not appear to improve survival, but increases toxicity. With the advent of biological drugs, there is much interest in adding such an agent – targeting either the EGFR-axis or the angiogenesis pathway – to the current standard platinum doublets.

As for relapse therapy, just 10 years ago very few patients with advanced NSCLC were candidates for second-line treatment. However, as response rates and toxicity profiles with first-line therapies improved, relapse treatment has become more important. Several single agent chemotherapies have been evaluated in the second-line setting, including the anti-metabolite pemetrexed, which demonstrates comparable survival outcomes to that of the historical standard docetaxel, but a much better toxicity profile. The targeted therapies gefitinib and erlotinib are other options in this setting. Further studies, especially focusing on clinical and biological predictive factors are required to establish the role of newer options in the management of advanced NSCLC, so that the most logical continuum of treatment can be offered to each patient.

**Kolek V.<sup>1</sup>, Grygárková I.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>, Zatloukal P.<sup>3</sup>, Skříčková J.<sup>4</sup>, Salajka F.<sup>5</sup>, Roubec J.<sup>6</sup>, Svobodník A.<sup>7</sup>**<sup>1</sup> Plicní klinika FN Olomouc<sup>2</sup> Plicní klinika FN Plzeň<sup>3</sup> Plicní klinika FN Na Bulovce, Praha<sup>4</sup> Plicní klinika FN Brno<sup>5</sup> Plicní klinika FN Hradec Králové<sup>6</sup> Plicní klinika FN Ostrava<sup>7</sup> ADDS & DSC Brno**ALIMTA v běžné klinické praxi. Výsledky retrospektivního sběru dat**

**A**LIMTA (pemetrexed) je nový antifolát s komplexním účinkem na více enzymatických systémech účastnících se tvorby pyrimidinových a purinových nukleotidů (TS, DHFR, GARFT, AICAR – multi-targeted antifolate) a tím zabraňující tvorbě nukleových kyselin. Vývoj tohoto léčiva probíhal primárně u hrudních malignit, maligního pleurálního mezoteliomu a ne-malobuněčného karcinomu plic. V EU a ČR je ALIMTA registrována od poloviny roku 2005 pro léčbu neresekabilního MPM v kombinaci s cisplatinou a v monoterapii pro druhou linii léčby NSCLC. Do září 2007 byla na nejvýznamnějších plicních pracovištích v České republice v rámci běžné klinické praxe, mimo klinické studie, ukončena léčba pemetrexedem u 31 pacientů s MPM a 71 pacientů v druhé linii NSCLC. Cílem tohoto retrospektivního sledování je vyhodnotit základní účinnostní parametry a toxicitu léčby preparátem ALIMTA u uvedených nádorů. Výsledky této analýzy budou prezentovány v průběhu konference.

**Salajka F.**

Plicní klinika, FN Hradec Králové

**Měření a význam kvality života pacientů s bronchogenním karcinomem**

**K**valita života (přesněji kvalita života spojená se zdravotním stavem) se stále více prosazuje a stává se základním měřítkem závažnosti stavu onkologicky nemocného a zejména účinku jednotlivých léčebných zásahů. Dochází tedy k tomu, že stejný význam, jaký byl dosud přisuzován tradičním klinickým ukazatelům v podobě kvantitativních veličin, se začíná klást na kvalitativní hodnocení samotným nemocným.

Na kvalitu života (QoL) je možné nahlížet jako na mnohorozměrnou konstrukci zahrnující širokou škálu důsledků včetně fyzických, funkčních, sociálních a emočních složek. Definice často zdůrazňují nejen tuto šíři hodnocených dopadů, ale i subjektivitu hodnocení. QoL se liší od jiných způsobů hodnocení především ve zdůraznění důležitosti postižení nemocného, přičemž velikost tohoto postižení je určována na základě pacientova vlastního posouzení. Hodnocení QoL se totiž opírá o údaje a informace, které nám může sdělit jen samotný pacient pomocí speciálních dotazníků, jejichž tvorba podléhá přesným, podrobně propracovaným pravidlům.

Otázky obsažené v dotaznících jsou zaměřeny na široké spektrum příznaků a potíží vyvolaných samotnou nemocí i její léčbou a měří ty aspekty jak fyzického, tak i emočního zdraví, které jsou pro nemocného důležité. Výsledkem zpracování získaných odpovědí jsou přesné číselné údaje ilustrující stupeň postižení pocíťovaný nemocným v jednotlivých hodnocených oblastech. Tyto výsledky mohou sloužit ke srovnání QoL pacientů s podobným stupněm objektivně měřeného postižení, velmi cenné je sledování vývoje QoL v čase u téhož pacienta v závislosti na prováděné léčbě a na postupu choroby.

Zejména v oblasti jako je (pneumo)onkologie nabývá koncept hodnocení QoL na důležitosti. U značné části našich pacientů je vyléčení nemožné a naše působení je možné hodnotit jako paliativní. I v případech, kdy je vyléčení uskutečnitelné, se tak děje často za cenu značné újmy na tom, co můžeme nazvat kvalitou života či pocitem životní spokojenosti. Je tedy nutné si položit otázku, kam až můžeme a máme jít mezi úsilím léčit chorobu „za každou cenu“ na jedné straně a předčasnou a neopodstatněnou rezignací v naší léčebné snaze na straně druhé. Odpověď na tuto otázku nám může poskytnout jen sám pacient. Pomocí hodnocení QoL získáme informace o vlivu jednotlivých způsobů terapie na nemocného a tyto informace poskytnuté pacientovi mu poslouží k mnohem kvalifikovanějšímu rozhodnutí, zda a jakým způsobem chce být léčen.



**Krákorová G.**

TRN klinika FN Plzeň

**Paliativní péče o nemocné s bronchogenním karcinomem**

**P**aliativní péče je aktivní péče poskytovaná pacientovi, který trpí nevléčitelnou chorobou v pokročilém nebo konečném stadiu. Cílem paliativní péče je zmírnit bolest a další tělesná a duševní strádání, zachovat pacientovu důstojnost a poskytnout podporu jeho blízkých.

Cíle paliativní péče se změň v závislosti na stadiu onemocnění. V první fázi kompenzovaného onemocnění u nevléčitelně nemocného se snažíme co nejdéle udržet stav kompenzace, co nejvyšší funkční zdatnosti a co nejdéší délky života. V případě progresu nemoci se cíl posouvá k udržení co nejvyšší kvality života. Konečnou fází je terminální fáze, kdy cílem je minimalizace dyskomfortu terminálně nemocného, neprodlužování procesu umírání, maximální respekt k jedinečnosti konce každého lidského života.

Obecnou paliativní péči by měli být schopni poskytnout všichni lékaři v rámci svého klinického oboru. Specializovaná péče je poskytována u nás zatím pouze v rozsahu péče na lůžku – hospice. Není u nás vytvořena síť multidisciplinárních paliativních ambulancí ani oddělení či stacionářů. Podpora myšlenky se děje často formou nadací (např. hospicové občasně hnutí Cesta domů). V naší společnosti neexistuje prozatím obecná vůle po diskusi na téma organizace paliativní péče, jejího financování a nutných legislativních změn, a to i přes apelace Rady Evropy na vlády svých členských států.

Domácí paliativní péče je určena pacientovi a jeho rodině tam, kde jsou tito informováni o zdravotním stavu a porozuměli jeho závažnosti a léčebným možnostem a kde je rodina ochotná se na takové péči podílet. Měla by být dostupná pacientovi i rodině 24 hodin denně 7 dní v týdnu.

Projekt TRN kliniky FN Plzeň, zaměřený na domácí paliativní péči, by chtěl alespoň dílem zaplnit prázdnotu, která v této oblasti zatím trvá.

**Zatloukal P.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. lékařské fakulty UK, FN Bulovka, a IPVZ, Praha

**Použití G-CSF u pacientů s bronchogenním karcinomem v nových EORTC/ASCO guidelines**

Chemoterapie je jednou ze základních léčebných modalit u nemocných s malobuněčným i nemalobuněčným karcinomem plic. V časnějších stádiích se používá v kombinaci s jinými léčebnými metodami, u nemocných s generalizovaným onemocněním je používána jako jediná nebo hlavní léčebná modalita. Nejčastějším typem toxicity je hematologická toxicita, především leukopenie a neutropenie. Febrilní neutropenie a především neutropenické infekce jsou závažnými a nezdědka život ohrožující stavy. Riziko vzniku lze snižovat profylaktickým podáním kolony stimulujícími faktory pro granulocyty, jako je filgrastin, lenograstim nebo pegfilgrastim. Jejich podání je indikováno v případech, kdy je nemocný ve zvýšeném riziku vzniku febrilní neutropenie z důvodu věku nebo jiných faktorů nebo kdy jsou používány chemoterapeutické režimy, u kterých je známo, že frekvence vzniku febrilní neutropenie přesahuje 20 %.

G-CSF je tak důležitou součástí komplexní suportivní léčby, která zlepšuje léčebné výsledky chemoterapie a kterou lze dosáhnou zlepšení prognózy i kvality života nemocných.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211.

**Pešek M.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

**Pravidla EORTC a ČOS pro použití erytropoézu stimulujících proteinů u anemických pacientů s nádory**

**A**utor uvádí základní charakteristiky anémie u pacientů se zhoubnými nádory, doporučená vyšetření a léčebné postupy založené na podávání erytropoézu stimulujících proteinů (ESP), které jsou doporučovány EORTC a Českou onkologickou společností. Autor uvádí indikace a kontraindikace ESP i rizika spojená s jejich podáváním, indikace a způsoby současné terapie preparáty železa a také informace o preparátech ESP, které jsou u nás dostupné.

**Zatloukal P.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. lékařské fakulty UK, FN Bulovka, a IPVZ, Praha

**Současný stav guidelines léčby bronchogenního karcinomu v ČR**

Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí i mortalitou na karcinom plic. Rakovina plic je u nás zdaleka nejčastějším zhoubným nádorem u mužů. U žen je incidence tohoto nádoru asi čtyřikrát nižší než u mužů, ale znepokojující je skutečnost, že u žen křivka incidence trvale stoupá. Ročně umírá na karcinom plic v České republice více než 5 500 nemocných (4 227 mužů a 1 341 žen za rok 2003). Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, za posledních 25 let klesla asi o 15 %, ale stále je velmi vysoká a u žen dochází, stejně jako u incidence, k trvalému vzestupu mortality.

Nejlepší léčebné výsledky dává chirurgické odstranění nádoru. Většina nemocných je odkázána na konzervativní způsob léčby, ozařování a chemoterapii. Konzervativním postupem se obvykle nepodaří dosáhnout úplného vyléčení, ale při správné indikaci lze dosáhnout prodloužení života a zlepšení jeho kvality. Léčbu rakoviny plic je nutné provádět na specializovaných pracovištích pneumologických nebo onkologických. Ve větších centrech, adekvátně vybavených pro rychlou diagnostiku a léčbu plicní rakoviny, jsou léčebné výsledky lepší než na pracovištích, která nejsou na tuto problematiku specializována a léčí jen malý počet pacientů.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211.

**Geryk E., Koška P., Odehnal J., Štampach R., Kubíček P., Konečný M., Michálek J., Hloub J.**

Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Geografický ústav Přírodovědecké fakulty MU, Brno

Ústav matematiky FSI VUT, Brno

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

**Časoprostorová distribuce žijících s nádory respiračního traktu v ČR v letech 1989–2015**

**S**dělení navazuje na dva postery s přehledem malignit dýchacích cest ve světě a v ČR na XIII. kongresu České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti v Hradci Králové v roce 2006.

Pozornost sdělení je věnována vývoji počtu žijících s nádory plic a hrtanu v ČR v letech 1989–2004 s odhadem jejich trendu na období let 2005–2015.

Mezi roky 1989 a 2004 se zvýšil počet žijících, evidovaných od roku 1977 v databázi Národního onkologického registru ČR:

- s nádory plic o 2 855 (1 508 mužů a 1 347 žen) a dosáhl 8 531 dispenzarizovaných
  - s nádory hrtanu o 1 138 (931 mužů a 207 žen) a dosáhl 3 724 dispenzarizovaných,
- přičemž 53,4 % žijících v roce 2004 bylo v ekonomicky aktivním věku 35–64 let. Celkové počty žijících se za 15 let zvýšily u dg. C33–34 o 50,3 %, u dg. C32 o 44 %.

Vývoj absolutních počtů podle 14 krajů uvádí DVD video záznam.

Při pokračujícím vývoji bude v roce 2010 podle lineární regrese dispenzarizováno v ČR asi 19,8 tis. malignit respiračního traktu, ze kterých bude 13,6 tis. karcinomů plic a 6,2 tis. hrtanu. V roce 2015 vzrostou tyto počty na 21,5 tis. dispenzarizovaných, ze kterých bude 15 tis. karcinomů plic a 6,5 tis. hrtanu.

Uvedená čísla naznačují objem komplexní a následné onkologické péče včetně potřeby zajistit prostředky na její pokračování.

**Holubec L., Topolčan O., Pešta M., Šafránek J., Klečka J., Třeška V., Fínek J., Pešek M.**

LF UK a FN Plzeň

**Expres mRNA MMP-7 a TIMP-1 u nemalobuněčného karcinomu plic**

**Úvod:** Degradace extracelulární matrix je nezbytným krokem pro invazivitu a metastazování nádorových buněk. Matrixové metaloproteinázy (MMPs) a jejich inhibitory (TIMPs) jsou nedílnou součástí tohoto procesu. V naší studii byly stanoveny exprese matrilysinu (MMP-7) a jeho inhibitoru (TIMP-1) u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).

**Pacienti a metodika:** Tkáňové vzorky nádorové tkáně a tkáně z bezpečnostních lemů (kontrolní tkáň) jsme peroperačně odebrali od 20 pacientů operovaných pro NSCLC na chirurgické klinice FN Plzeň. Tkáňové vzorky byly uchovávány při teplotě  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  až do dalšího zpracování a současně byly odeslány ze stejných míst i vzorky k histologickému vyšetření. Histologicky se v 15 případech jednalo o epidermoidní karcinom, v 5 případech o adenokarcinom. Následně byla izolována celková RNA a reverzní transkripce byla provedena kitem SuperScript III (Invitrogene, USA). Celkem u 20 pacientů (58 %) byla ze vzorků nádorové tkáně izolována RNA MMP-7 a TIMP-1. Kvantitativní stanovení bylo provedeno metodou real-time PCR na přístroji Rotorgene (Corbett Research, Australia). Výsledky byly stanoveny jako poměr exprese hladin stanovených genů (MMP-7, TIMP-1) a housekeeping genu glycerinaldehyd-3-fosfát dehydrogenázy (GAPDH).

**Výsledky:** Zjistili jsme vyšší expresi MMP-7 (medián MMP-7 = 0.0040) v nádorové tkáni ve srovnání se kontrolní tkáni (medián MMP-7 = 0.0000). U TIMP 1 jsme nezaznamenali rozdíl mezi nádorovou (medián TIMP-1 = 0.0127) a kontrolní tkáni (medián TIMP-1 = 0.0018). Při hodnocení exprese genů k histologii NSCLC jsme prokázali vyšší hladinu exprese mRNA MMP-7 a TIMP-1 u adenokarcinomů než u epidermoidních karcinomů plic.

**Závěr:** V pilotní studii jsme našli rozdíly v expresi mRNA MMP-7 mezi nádorovou a kontrolní tkáni u nemocných operovaných pro NSCLC. Teprve ověření výsledků na větším souboru pacientů umožní vyvodit závěry pro rutinní praxi.

Tato studie byla podpořena grantem IGA MZCR 9343-3 a výzkumným záměrem VZ MSM MSM 0021620819.

## Šafránek J.<sup>1</sup>, Holubec L.<sup>2</sup>, Topolčan O.<sup>2</sup>, Klečka J.<sup>1</sup>, Špidlen V.<sup>1</sup>, Vodička J.<sup>1</sup>, Šimánek V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup> 2. interní klinika, LF UK a FN Plzeň, Centrální izotopová lab., LF UK v Plzni

### Nádorové markery v pooperační prognóze NSCLC

**Úvod:** V rutinní klinické praxi se u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) používají nádorové markery především k monitoraci průběhu léčby. Cílem studie bylo zjistit jejich význam pro predikci recidivy v pooperačním období.

**Materiál a metodika:** Do studie bylo zařazeno 34 pacientů ve věku do 75 let s NSCLC operovaných na chirurgické klinice FN Plzeň, kteří neměli v osobní anamnéze jiné maligní onemocnění. Klinické sledování probíhalo po dobu 18 měsíců od operace. Hodnoceny byly následující nádorové markery: Tymidinkináza (TK), tkáňový polypeptidový specifický antigen (TPS), karcinoembryonální antigen (CEA), neuron specifická enoláza (NSE) a fragment cytokeratinu 19 (CYFRA 21-1). Nádorové markery byly stanoveny před operací, týden po operaci a dále v intervalu 6 a 12 měsíců po operaci. Statistická analýza byla provedena využitím software CRAN Release 2.4.0.

**Výsledky:** Ve sledovaném souboru bylo 22 nemocných bez známek recidivy NSCLC a 12 nemocných s klinicky prokázanou recidivou, generalizací či úmrtím na základní onemocnění. Statisticky významný rozdíl v sérových hladinách nádorových markerů mezi oběma skupinami byl prokázán v období rok po operaci u TK ( $p = 0,0176$ ), CYFRA 21-1 ( $p = 0,0179$ ) a TPS ( $p = 0,0378$ ). Významný rozdíl v četnosti překročení cut off (hranice normálu) vykazuje pouze CYFRA 21-1, a to v období půl roku ( $p = 0,0105$ ) a rok po operaci ( $p = 0,0263$ ). Při sledování vztahu nádorových markerů k histologickému typu nádoru jsme prokázali, že CYFRA 21-1 ( $p = 0,0202$ ) v období rok od operace predikuje riziko recidivy u epidermoidní formy NSCLC a CEA ( $p = 0,0357$ ) v období rok od operace predikuje riziko recidivy u adenokarcinomu.

**Závěr:** TK a TPS v kombinaci s CEA, resp. CYFRA 21-1, se na základě naší pilotní studie jeví být vhodnými markery pro follow up NSCLC, jsou predikčně významné především rok od operace.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný plicní karcinom, nádorové markery, predikce recidivy.

Tato práce byla podpořena grantem IGA NR/9343-3 a dále výzkumným záměrem VZ MSM.0021620819, Náhrada a podpora některých životně důležitých orgánů, LF UK v Plzni.

**Havel D., Topolčan O., Holubec L., Vrzalová J., Polívková V., Svobodová Š., Pešek M., Časová M., Pražáková M., Hájek T., Bartůněk L.**

LF UK a FN Plzeň

**Význam stanovení nádorových markerů pro etiologii pohrudničních výpotků**

**Úvod:** Pleurálními výpotky se může manifestovat široká škála plicních i mimoplicních onemocnění. Diferenciální diagnostika bývá v některých případech svízelná. I při rozsáhlém metastatickém postižení pohrudnice nemusí být ve výpotku cytologicky prokázány maligní elementy. Je proto nutné hledat další metody prokazující či podporující maligní etiologii a umožňující urychlit diagnostiku patologického procesu.

**Cíl studie:** Ověřit možnost využití nádorových markerů pro stanovení etiologie pohrudničních výpotků.

**Metodika:** Pomocí izotopových a neizotopových metod byly stanovovány hodnoty CEA, CA 15-3, CA 19-9, TK, CA-125, chromograninu a cytokeratinových fragmentů. Vztah mezi senzitivitou a specificitou byl vyhodnocován pomocí ROC křivek.

Soubor nemocných tvořilo 33 pacientů s výpotky benigní etiologie (kardiální dekompenzace, stavy po kardiochirurgickém výkonu, infekční etiologie a další) a 45 pacientů s výpotkem maligní etiologie (primární plicní a mimoplicní nádory).

**Výsledky:** Byly spočteny senzitivity a specificity pro jednotlivé nádorové markery. Zjistili jsme, že při 95% specificitě má největší senzitivitu CA 15-3 (98 %), na druhém místě TK (88 %), dále CEA (74 %). U CYFRA a CA-125 nebyla senzitivita hodnotitelná, protože neexistují signifikantní rozdíly mezi hladinami ve výpotku benigní a maligní etiologie.

**Závěr:** Z nádorových markerů jsou vhodné a vysoce senzitivní pro určení maligní etiologie výpotku CA 15-3 a TK. Zvýšení hodnot markerů cytokeratinových fragmentů a CA 125 nesouvisí s etiologií výpotku, ale je obecně projevem z postižení seriózních blan.



**Horváth T.**

Masarykova univerzita, Brno

Masaryk University, Brno

## Vývoj v chirurgické léčbě plicní rakoviny

## Trends in the Surgical Management of Lung Cancer

**Souhrn:** Souborný pohled na trendy oboru za posledních patnáct let.**Klíčová slova:** Chirurgie, rakovina plic, mediastinoskopie, bronchoskopie.**Summary:** Comprehensive overview of the issue in the last fifteen years.**Keywords:** Surgery; Lung Cancer; Mediastinoscopy; Bronchoscopy.

Široká diskuse koordinovaná The Complete Resection Subcommittee IASLC vyústila v konsenzus v definici Kompletní chirurgické resekce plic pro malignitu, pokládanou za metodu volby osob postižených I–IIIa stadiem NSCLC s těmito podstatnými atributy: nulová mikroskopická reziduální nemoc, lalokově specifická disekce mizních uzlin se vzorkem lymfatickým obsahujícím nejméně půl tuctu uzlin – tři vyjimky z intrapulmonální lokalizace a /nebo hilové stanice a tři z mizních stanic mezihrudí, z nichž jedna musí být subkarinální, žádné extrakapsulární šíření nádoru, uzlina z nejvyšší stanice je negativní.

Dvě různé sblížující se metody otevřené a videoasistované hrudní chirurgie koexistují 15 let. Zlatým standardem je torakotomie, ale přibývá lobárních a sublobárních videoasistovaných resekcí. K chirurgickým metodám přibyly léčebná mediastinoskopie a bronchoskopie. Vynořil se fenomén přesné a drahé robotické chirurgie.

Mediastinoskopie se posunula k videoasistované proceduře, k videoasistované mediastinální lymfadenektomii (VAMLA) a transcervikální mediastinální lymfadenektomii (TEMLA).

Autofluorescenční bronchoskopie detekuje časné maligní i premaligní léze v centrálních dýchacích cestách a umožňuje jejich fotodynamickou léčbu. Kombinace chirurgie a PDT představuje výhodu u synchronních i metachronních malignit v oboustranné lokalizaci.

Velké vzrušení budí International Early Lung Cancer Project startující řešení rakoviny plic v časném stadiu s pozitivními posuny v kvalitě života, přežívání i v ekonomice.

Přínos statinů ke snížení rizika vzniku plicní rakoviny zřejmě ovlivní dispenzární péči o pacienty po resekcích plic pro nádor.

Ruku v ruce s rozšiřováním poznání biologických vlastností plic vzrůstá úloha chirurgických dovedností v diagnostice i léčbě plicního karcinomu. Metoda časného řešení se energicky hlásí ke slovu jako medicínsky nejefektivnější a ekonomicky nejvýhodnější. Jistě nelze očekávat, že se prosadí sama od sebe. Žádá plné nasazení. Od každého z nás.

## Zemanová M.<sup>1</sup>, Petruželka L.<sup>1</sup>, Zatloukal P.<sup>3</sup>, Marel M.<sup>2</sup>, Honová H.<sup>1</sup>, Judas L.<sup>4</sup>, Havel L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup> Klinika tuberkulózy a respiračních onemocnění 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup> Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK a FNB, Praha

<sup>4</sup> Oddělení radiační ochrany 1. LF UK a VFN, Praha

### Význam časně konkomitantní radioterapie a preventivní radioterapie mozku v léčbě limitovaného stadia SCLC – zkušenosti od r. 2000

**Úvod:** Kombinace chemoterapie a radioterapie je standardním léčebným postupem u limitovaného stadia malobuněčné plicní rakoviny (LD SCLC). Preventivní ozáření mozku (PCI) je doporučováno jako součást komplexní léčby u nemocných s kompletní remisí od konce 90. let. V několika studiích byl uváděn příznivý vliv na přežití v případech časně konkomitantní radioterapie hrudníku. Tato strategie byla zvolena pro léčbu LD SCLC na našem pracovišti.

**Metody:** Plánovaná léčba sestávala z 4–6 cyklů polychemoterapie s platinovým derivátem, přednostně kombinace cisplatinu/etoposidu a ozáření hrudníku v průběhu druhého a třetího cyklu. Radioterapie byla podávána v dávce 45–60 Gy, jedenkrát denně, po dobu 5–6,5 týdne. Pacienti s kompletní remisí byli indikováni k preventivnímu ozáření mozku do 12 týdnů po ukončení chemoradioterapie, dávka 30 Gy v 15 frakcích za 3 týdny. Pro tuto prezentaci byla shromážděna data o přežití, době do progresu, lokální kontrole, typu recidiv a toxicitě. Možné prognostické faktory jako věk, pohlaví, uskutečnění časně radioterapie, léčebná odpověď a provedení PCI byly testovány s ohledem na jejich vliv na přežití a dobu do progresu.

**Výsledky:** V období leden 2000–listopad 2006 bylo na našem pracovišti léčeno 53 pacientů s LD SCLC, 31 mužů a 22 žen, střední věk 63 let (rozptyl 49–80). Chemoterapie byla založena na cisplatině v 64 % případů, střední počet (medián) 5 cyklů. Radioterapie byla podána v mediánu dávky 55,8 Gy konkomitantně u 26 (49 %) pacientů a sekvencně u 19 (36 %). Sekvenční strategie byla upřednostněna u pacientů ve věku nad 70 let nebo v případě horšího performance statusu (PS). Radioterapie hrudníku byla vynechána u 8 nemocných, u 5 pro nízký PS nebo progresi, ve 3 případech šlo o nemocné po radikální resekci časně primárního nádoru. Radiační esofagitida stupně 3–4 dle WHO byla zaznamenána u 43 % nemocných, významně častěji v případě konkomitantní radioterapie (61 % oproti 21 %,  $p < 0.01$ ). Časná radiační pneumonitis jakéhokoli stupně nastala u 5 % případů. Četnost léčebných odpovědí byla 92 % (kompletní remise 61 %) v případě konkomitantní radioterapie a 89 %, resp. 53 %, v případě sekvencního postupu, rozdíl nebyl statisticky významný. Střední doba přežití byla 19 měsíců, 3leté a 5leté přežití bylo 26 % pro celý soubor pacientů. Rozdíly v přežívání skupin nemocných rozdělených podle pohlaví, věku, dosažení částečné nebo kompletní remise, ozařování konkomitantně nebo sekvencně nebyly statisticky významné. Klinicky významný rozdíl v přežití byl zjištěn mezi skupinami s preventivním ozářením CNS a bez něho (3leté a 5leté přežití 52 % versus 18 %), ale bez statistické významnosti ( $p = 0.067$ ). Medián doby do progresu byl 14 měsíců pro celý soubor. Významně delší doba do progresu byla zjištěna v případech kompletní remise a provedení PCI. Příčinami selhání léčby byla samostatná lokální recidiva v 19 % případů, současná lokální i vzdálená progresu v 17 % a vzdálené metastázy bez lokální recidivy v 64 %. Mozkové metastázy byly prvním místem recidivy u 13 % pacientů v celém souboru, ale ve skupině 18 (34 %) nemocných, kteří podstoupili PCI, nebyl ani jeden případ recidivy v CNS. Jiná příčina smrti než progresu nádoru byla zaznamenána u 7 % pacientů.

**Závěry:** Zařazením časné konkomitantní radioterapie do léčebného protokolu v našem souboru jsme nezjistili jasné prodloužení přežívání oproti sekvenční strategii, pravděpodobně v důsledku malého počtu subjektů a velké četnosti vzdálených metastáz, nicméně na podkladě literárních dat zůstává tento přístup standardem v případě příznivého PS pacientů. Preventivní ozáření mozku má příznivý statisticky významný vliv na prodloužení doby do progresu, a statisticky nesignifikantně prodloužilo přežívání. Tato modalita by měla být navržena i v případě parciální remise.

**Roubec J.<sup>1</sup>, Chaloupka F.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Klinika TBC a respiračních nemocí, FN Ostrava<sup>2</sup> Oddělení plicních nemocí a TBC, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem**Druhá linie léčby malobuněčného bronchogenního karcinomu monoterapií topotecanem – naše zkušenosti**

**M**alobuněčný karcinom tvoří zhruba 12–15 % všech případů plicní rakoviny. Jeho klasifikace na limitovanou a extenzivní formu je v současné době hlavním parametrem určujícím kromě celkového stavu pacienta další postup v jeho léčbě. Zatímco doporučení první linie léčby jsou v posledních letech pro obě stadia prakticky neměnná a bohužel zatím nedochází na základě novějších informací k jejím zásadním proměnám, ve druhé linii léčby je u limitované choroby SCLC při relapsu v době od 2.–3. měsíce až do šestého měsíce po ukončení léčby dle NCCN (National Comprehensive Cancer Network, USA) prakticky jako jediný z nových preparátů schválen pro tuto indikaci topotecan (Hycamtin). V práci uvádíme naše zkušenosti s užitím topotecanu v limitovaném souboru v porovnání s literárními údaji a dalšími užívanými režimy při relapsu limitované formy malobuněčného karcinomu plic.

**Černovská M., Kasíková I., Sixtová D., Vašáková M.**

Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou Praha

**Prognóza pacientů s bronchogenním karcinomem v závislosti na demografických a klinických parametrech a typu léčby na Pneumologické klinice FTN v letech 2002–2006**

**Úvod:** Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí a mortalitou na karcinom plic, ročně umírá v ČR na rakovinu plic více než 5 500 nemocných. Mortalita se sice u mužů mírně snižuje, ale stále je velmi vysoká a u žen dochází dokonce k trvalému vzestupu. Výsledky léčby jsou i přes nesporný pokrok stále neuspokojivé a většina nemocných na toto onemocnění zemře. Nepříznivé ukazatele dlouhodobého přežívání souvisí mimo jiné i s pozdní diagnózou onemocnění, kdy v pokročilých stádiích onemocnění je možný jen konzervativní způsob léčby. Volba léčebného postupu závisí na mikromorfologickém typu, rozsahu onemocnění v době diagnózy, performance statutu a přidružených chorobách. Z hlediska terapie se v klinické praxi používá zjednodušené dělení na malobuněčný a nemalobuněčný typ.

**Materiál a metody:** Cílem naší retrospektivní studie pacientů s bronchogenním karcinomem diagnostikovaným na naší klinice v letech 2002–2006 bylo zjistit zejména rozdíly v době přežívání v závislosti na mikromorfologickém typu karcinomu, stadiu onemocnění v době diagnózy a typu zvolené léčby. Do souboru jsme zahrnuli více než 500 pacientů s bronchogenním karcinomem diagnostikovaným a léčeným na naší klinice v posledních pěti letech. Sledovanými parametry byly pohlaví, věk, nikotinismus v anamnéze, mikromorfologický typ bronchogenního karcinomu, stadium onemocnění v době diagnózy, typ onkologické terapie a délka přežívání v měsících v závislosti na výše uvedených parametrech. U pacientů chirurgicky léčených jsme rozlišovali, zda byl výkon radikální, či explorativní. U pacientů léčených chemoterapií jsme diferencovali, zda se jednalo o léčbu samotnou chemoterapií, či šlo o chemoterapii neoadjuvantní, adjuvantní či konkomitantní radiochemoterapii, rozlišen byl typ chemoterapie, zaznamenán i počet absolvovaných cyklů.

**Výsledky:** První výsledky statistického zpracování vykazují, že více než 75 % pacientů byli muži starší 60 let, kuřáci či exkuřáci s nemalobuněčným karcinomem plic diagnostikovaným v pozdním klinickém stadiu IIIB či IV, léčení chemoterapií 1. linie, v menší míře pak kombinovanou chemoradioterapií v sekvenčním režimu, s pětiletým přežitím menším než 4 %. Chirurgickou léčbu absolvovalo méně než 10 % pacientů, radikálních výkonů byla zhruba polovina. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem se ukázalo stadium v době diagnózy.

**Závěr:** Vzhledem k obecně špatné prognóze pacientů s bronchogenním karcinomem je třeba volbu léčby včetně léčby symptomatické posuzovat s uvážením. K tomu potřebujeme znalosti o prognóze pacientů v závislosti na zvolené léčbě, které získáme nejen z multicentrických klinických studií mezinárodních, ale i z pozorování z vlastního pracoviště, kterým projde ročně více než 100 pacientů s nově diagnostikovaným bronchogenním karcinomem.

Poznámka: Podrobné výsledky vyplývající z konečného statistického zpracování budou v plném rozsahu prezentovány v našem sdělení na kongresu.

**Čoupková H.**

Odd. klinické a radiační onkologie FN u sv. Anny, Brno

**Perorální cytostatika v léčbě bronchogenního karcinomu**

**L**éčba bronchogenního karcinomu přes nepopíratelný pokrok v posledních třech deseti letech nepřináší stále uspokojivé výsledky.

Vzhledem k tomu, že dosud nebyla objevena efektivní a nepřijíší zatěžující metoda screningu, je rakovina plic u většiny nových pacientů diagnostikována v pozdním stadiu onemocnění, kde již není možná kurativní léčba.

Proto velká část pacientů je léčena paliativně systémovou léčbou, jejímž cílem je (kromě prodloužení přežití) zlepšení kvality života nemocných.

Nežádoucí účinky dobře vedené paliativní léčby a nepříjemnosti spojené s častými návštěvami lékaře a s opakovanými aplikacemi chemoterapie by neměly převažovat nad pozitivním efektem terapie, který je často obtížně hodnotitelný a většinou nemá dlouhého trvání.

Jednou z možností, jak ulehčit nemocnému jeho léčbu, je perorální (p.o.) aplikace cytostatik za rozumného sledování toxicity chemoterapie. Podávání p.o. chemoterapie je výhodné zvláště pro onkologická centra, kam dojíždějí pacienti často z velkých vzdáleností. Podmínkou je ovšem dobrá spolupráce s pacientem, s jeho rodinou a s jeho praktickým lékařem.

Jaké máme možnosti p.o. chemoterapie u nemocných s karcinomem plic?

U nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (NSCLC) máme k dispozici Navelbine Oral, Vinca alkaloid, který je úspěšně aplikován v rámci jak kurativní, tak paliativní chemoterapie, výhodný nejvíce pro pacienty s insuficietním periferním žilním systémem. Tento lék lze podávat jak v kombinaci s jinými léky (cisplatina, carboplatina), tak v monoterapii, s výhodou ho lze použít jako radiosensibilizátor při současné radioterapii nemocných s lokoregionálním inoperabilním onemocněním s kurativním záměrem.

U malobuněčného karcinomu plic (SCLC), zvláště u disseminovaných forem v II. a další linii chemoterapie, je účinným lékem p.o. etoposid (Vepesid). Topotecan (Hycamtin), který je registrován pro léčbu recidivujícího SCLC, se vyrábí i ve formě tablet, zatím není v ČR dostupný. Z ostatních perorálních cytostatik můžeme sáhnout i po „starších lécích“, jako je methotrexat, cyclofosfamid, u nemocných s mozkovými metastázemi (u NSCLC i u SCLC) se někdy osvědčí kombinace PCV, kde jedním z účinných léků je p.o. derivát nitrosourey lomustine (CeeNU) a procarbazin (Natulan).

Na druhé straně při volbě p.o. chemoterapie je však také nutné vzít v úvahu hůře předvídatelnou resorpci léků v gastrointestinálním traktu, možnost lékových interakcí, horší monitoraci léčby a nutnost dobře nastavené antiemetické kontroly u nemocných s nevolností.

**Závěr:** Z hlediska udržení dobré kvality života hrají perorální cytostatika důležitou úlohu v chemoterapii plicních nádorů, zvláště u nemocných s insuficietním periferním žilním systémem a u nemocných ze vzdálenějších oblastí. Jejich použití je zvláště výhodné u pacientů léčených v rámci paliativní terapie, kde klademe především důraz na dobrou kvalitu života.

**Edrisová A.<sup>1</sup>, Matěj R.<sup>2</sup>, Vašáková M.<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha<sup>2</sup> Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha**Pleurální syndrom u pacientky s anamnézou onkologické léčby pro Hodgkinovu nemoc. Kazuistika**

**34**letá pacientka byla odeslána k vyšetření na doporučení spádového ambulantního pracoviště pro dvouměsíční anamnézu bolestí na hrudníku a poslední dva týdny subfebriilí a narůstající dušnosti. Trauma popírá. Na provedeném skiagramu hrudníku byl zjištěn fluidothorax vlevo a na základě toho jsme provedli hrudní punkci. Evakuován byl výrazně hemoragický gelující sekret v množství cca 2000 ml. Ačkoli bylo plánováno ambulantní vyšetřování pacientky, s ohledem na charakter hrudního výpotku byla pacientka přijata k hospitalizaci.

**Diferenciálně diagnostická rozvaha:** Hemothorax – Plicní embolie – Hrudní empyém – Mesoteliom.

Pacientka ve své rodinné anamnéze uvedla, že matka je po ablaci mammy a otec zemřel v 78 letech jako nekuřák na rakovinu plic. Pacientka sama, původní profesí úřednice, matka dvou zdravých dětí, podstoupila v letech 1989 a 1990 chemoterapii a radioterapii pro diagnózu Hodgkinova lymfomu. Z pravidelných kontrol byla vyřazena v roce 2003. Od roku 2003 se léčila pro autoimunitní thyreoiditis. Při přijetí normotenzní, afebrilní, klidově eupnoická, EKG s fyziologickým nálezem, hodnota vyšetřených hemokoagulačních parametrů byla normální, D-dimery však ukazovaly na zvýšenou hladinu 1427 ng/ml /0–500 ng/ml/. Urgentně podstoupila spirální výpočetní tomografii hrudníku (CT), plicní embolie prokázána nebyla. Dalšími laboratorními vyšetřeními jsme zjistili vysokou sedimentaci erytrocytů 131/140, CRP 74,1 mg/l, z vyšetřených nádorových markerů elevaci CA125 na 64,1 kU/l. Z hrudního punktátu byly cytologicky popsány výrazně hemoragické vzorky, které obsahovaly mimo jiné i buňky nejistého původu PAP III. Ventilačně byla přítomná středně těžká restriktivní ventilační porucha, s poklesem transfer faktoru o 55 % a normálním transfer koeficientem. Hodnota krevních plynů rovněž zcela v normě. Bronchoskopický nálezh byl zcela normální, provedli jsme odběry aspirátu z levého horního i dolního bronchu. Cytologický nálezh z bronchoskopie hodnocen jako PAP II. Sonografické vyšetření břicha bylo provedeno se závěrem steatózy jaterního parenchymu. Pacientka byla druhý den hospitalizace indikována k videothorakoskopii vlevo a atypické resekci z dolního laloku levé plicce, biopsií pleury a extirpací uzliny vlevo. Následující den byl plánovaný výkon bez komplikací proveden. Po 4 dnech byla pacientka vrácena zpět k nám. Pro přetrvávající pooperační fluidopneumothorax byla provedena redrenáž, následně došlo k rozvinutí levé plicce. Podle histologie z prvního čtení byla shledána infiltrace pleury maligním, s vysokou pravděpodobností mezenchymálním novotvarem typu sarkomu, diferenciálně diagnosticky přicházel v úvahu i méně diferencovaný sarkomatoidní mezoteliom. Nebylo možné zatím určit, zda se jedná o primární proces, či metastatické postižení. Materiál byl odeslán ke druhému čtení (prof. Colby), nálezh byl hodnocen jako infiltrace pleury maligním mezenchymovým tumorem s rysy epiteloidního angiosarkomu s prorůstáním do bránice, perikardu a periferních oblastí plicce s metastázami ve 4 vyšetřených lymfatických uzlinách. Podle společného pneumologického, chirurgického a radiologického semináře byla pacientka indikována k chirurgickému výkonu – levostranné thorakotomii s extrapleurální pneumonektomií, resekci přilehlé části bránice, mediastina (perikardu) a ev. hrudní stěny v nutném rozsahu. Výkon proveden bez komplikací, po výkonu byla extubována bez nutnosti krevních převodů. Pacientka s oběhovou podporou přeložena na ARK. Pro krvácení a rozvoj oběhové nestability ještě v 0. pooperační den byla provedena revize hrudníku, ošetřeno difuzní krvácení z fascia endothoracica. Z důvodu

nejasné těžké pravostranné srdeční insuficience přeložena do Kardiocentra k zavedení mechanické srdeční podpory. Zde po dvou dnech pacientka zemřela.

**Závěr:** Případ této pacientky s ne zcela běžným typem zhoubného novotvaru postihujícím plicní parenchym, pleuru a perikard je zajímavý zejména skutečností, že nemocná má v osobní anamnéze chemoterapii a radioterapii pro diagnózu M. Hodgkin před 18 lety. Způsob chirurgického řešení – extrapleurální pneumonektomie – je jedinou možnou radikální léčbou maligních novotvarů porodnice, avšak vzhledem k rozsahu zákroku a následným pooperačním oběhovými komplikacím je zatížen vysokou perioperační morbiditou a mortalitou, zvláště na levé straně.



**Mitáš L., Vomela J., Hanke I., Ivičič J., Horváth T.**

Chirurgická klinika FN Brno-Bohunice

Department of Surgery Faculty Hospital Brno-Bohunice

**Fluidothorax po resekci plic pro nádor****Pleural effusion after lung resection due to cancer**

**Cíl práce:** Studium příčin ovlivňujících množství výdeje při hrudní drenáži a zhodnocení průběhu drenáže u pacientů po plicní resekci pro malignitu.

**Materiál a metody:** Sto dvacet devět pacientů (95 mužů, 34 žen) s průměrným věkem u mužů 65 let (rozpětí 21–78), u žen 65 let (rozpětí 33–79), kteří podstoupili plicní resekci s lymfadenektomií pro plicní malignitu v letech 2003, 2005 a 2006.

**Výsledky:** Délka drenáže ve dnech/ množství výdeje v mililitrech u příslušných resekčních výkonů – lobektomie 5.7/1580, bilobektomie 7.6/2118, pneumonektomie 2.3/1137, rozšířená pneumonektomie 3/1620, segmentektomie 6.3/1158, klínovitá resekce 5.1/1087.

**Diskuse:** Výdej při hrudní drenáži je závislý na operační technice a biologických faktorech.

**Závěr:** Zaměření se na chirurgické a biologické příčiny množství výdeje a délky hrudní drenáže může pomoci nalézt příklady, které mohou změnit přístup k této problematice.

**Klíčová slova:** Chirurgie, fluidothorax, karcinom plic

**Purpose:** To review the background and evidence relating to tube drainage output (TDO) in patients after pulmonary resection because of lung cancer.

**Material and methods:** One hundred and twenty nine patients (95 males, 34 females) mean age males 65 years (range 21–78), females 65 years (range 33–79), underwent open surgery lung resection and lymphadenectomy because of malignancy in years 2003, 2005 and 2006.

**Results:** Tube insertion (days) / tube output (ml) by relevant surgical intervention, respectively lobectomy 5.7/1580, bilobectomy 7.6/2118, pneumonectomy 2.3/1137, extented pneumonectomy 3/1620, segmentectomy 6.3/1158, wedge resection 5.1/1087.

**Discussion:** TDO depends on operation technique and biological factors.

**Conclusion:** Focus on surgical and biological causation of the tube drainage output amount and insertion time can help identify examples from which might be the field changed.

**Key words:** Lung Cancer, Pleural Effusion, Surgery

## Geryk E., Odehnal J., Štampach R., Kubíček P., Konečný M., Michálek J., Holub J.

Fakultní nemocnice Brno

Geografický ústav Přírodovědecké fakulty MU Brno

Ústav matematiky FSI VUT Brno

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR Praha

### Vývoj prevalence karcinomů plic a hrtanu v krajích ČR

#### 1. Úvod

Epidemiologickým problémem nádorů u české populace není jen to, že je s nimi během svého života konfrontována třetina obyvatel a čtvrtina na ně zemře, ale skutečnost, že incidence některých malignit se posunuje do mladšího věku. Její standardizované hodnoty zhoršují hodnocení ČR s evropskými státy. Mezi 170 zeměmi se výší 14,6 % rizika onemocnění nádorem před 65. rokem věku řadí česká populace mezi 12 nejohroženějších (1). Svůj podíl na tom má také předchozí chaotická výchova k vlastní odpovědnosti, k včasnému zjištění nemoci, zdravému způsobu života a nedostatečná eliminace rizik u preventabilních nádorů, mezi kterými zhoubné novotvary respiračního traktu (ZN RT dg. C32–C34) zaujímají významné postavení. Není pochyb, že zvládnutí jejich prevence, diagnostiky a terapie je celosvětově dlouhodobým a náročným medicínským úkolem.

#### 2. ZN respiračního traktu ve světě

Podle světového přehledu novotvarů (dg. C00–C96 bez nádorů kůže) připadlo podle IARC (2) v roce 2002 na 100 tis. mužů nebo žen 186, respektive 164 nových, 122, respektive 95 zemřelých a 370, respektive 423 přežívajících. K níže uvedeným počtům přispěly ZN hrtanu a plic (dg. C32–C34) v uvedeném roce následujícími počty:

Z 10,862 mil. nových onemocnění, bylo:	1,1 mil. nádorů RT – 19 % ze všech ZN u mužů 407 tis. nádorů RT – 8 % ze všech ZN u žen
Z 6,724 mil. úmrtí na nádor zemřelo:	927 tis. na nádory RT – 24,4 % ze všech ZN u mužů 342 tis. na nádory RT – 11,7 % ze všech ZN u žen
Z 24,570 mil. osob s pětiletou prevalencí žilo:	1,3 mil. s nádory RT – 11,6 % ze všech ZN u mužů 481 tis. s nádory RT – 3,7 % ze všech ZN u žen

#### 3. ZN respiračního traktu v ČR

V letech 1994–2004 bylo do registru nádorů ČR nahlášeno 71.981 nových ZN RT, z toho 79,3 % u mužů a 20,7 % u žen. Poměr ZN plic a hrtanu byl u mužů 91 % : 9 %, u žen 97 % : 3 % (3). Za uvedené období se snížila roční incidence u mužů z 5309 na 5202 tj. o 2 %, mortalita z 4 808 na 4 607 tj. o 4,2 %, u žen incidence vzrostla z 1 178 na 1 610 tj. o 36,7 %, mortalita z 1 071 na 1 360 tj. o 27 %.

V roce 2004 bylo nahlášeno 4 687 (94/100.000) nádorů plic a 515 hrtanu u mužů, 1 565 (30/100.000) nádorů plic a 45 hrtanu u žen s podílem 13,5 % (muži) a 4,6 % (ženy) mezi nádory (dg. C00–D09).

Relativní zastoupení nových onemocnění nádorů plic (dg. C34) podle věku, kolísající s úrovní jejich hlášení v letech 1994–2004, nevykázalo výraznější změny. Snížilo se u mužů ve věku 40–49 let z 7,4 % na 3,6 % a vzrostlo ve věku 70–79 let z 24,2 % na 29,6 %, u žen se zvýšilo zejména ve věku 50–59 let ze 14,8 % na 21 %. U obou pohlaví se pětina nových případů vyskytovala ve věku 50–59 let, třetina v 60–69 let, třetina v 70–79 let, což v roce 2004 představovalo v uvedených třech kategoriích věku téměř 1,4 tis., 2 tis. a 1,9 tis. nových nádorů plic.

Počty nových případů signalizují životní riziko, úmrtnost na nádor je ukazatelem úrovně diagnostiky a léčby, prevalence naznačuje objem zdravotní péče a vynaložených nákladů. Vzhledem k jejich omezenému objemu a snaze o efektivní využití se stávají aktuálními některé otázky, např.:

Kolik žije v České republice nemocných s nádory respiračního traktu?

Jaké je jejich zastoupení v krajích?

Jaký vývoj lze odhadovat v nejbližších letech?

I když v tomto přehledu nelze dát podrobné odpovědi, uvedená fakta doplňují ostatní epidemiologické údaje.

#### 4. Metodika

Počty nemocných, nahlášených od května 1976 do registru nádorů, žijících k 31. 12. příslušného roku, byly získány z Národního onkologického registru prostřednictvím ÚZIS ČR. Průřezová prevalence, aktualizovaná k 15. 3. 2007 byla zpracována jako počty případů u mužů a žen ve věku 35–64 let a 0–85+ let za ČR a 14 krajů u ZN hrtnu (dg. C3482) a ZN průdušnice a průdušek (dg. C33–C34). Vývoj počtu žijících v letech 1989–2004 byl v grafech vyjádřen nárůstem podle indexu 100 za rok 1989. Odhad dalšího vývoje na období 2005–2015 vycházel z regresního výpočtu, přičemž model lineárního a kvadratického trendu byl verifikován koeficientem determinace a testem statistické významnosti parametrů. Pro stručnost byly u krajů použity zavedené zkratky (3).

#### 5. Výsledky

Trendy prevalence

V ČR se počet žijících v letech 1989–2004 s:

– dg. C32 zvýšil o 39 % u mužů, o 98 % u žen na 3 724 nádorů hrtnu, z nichž 53 % bylo u ekonomicky aktivním věku 35–64 let

– dg. C33–34 zvýšil o 31 % u mužů, o 160 % u žen na 8 531 nádorů plic, z nichž 47 % bylo ve věku 35–64 let.

Zastoupení prevalence v krajích naznačilo největší objem zdravotní péče o nádory respiračního traktu v Praze, kraji Moravskoslezském, Jihomoravském a Středočeském.

Při zachování dosavadního vývoje dosáhne počet žijících s nádory respiračního traktu v roce 2010 přes 13,5 tis. případů a v roce 2015 téměř 15 tis. s převahou 75 % u mužů.

#### 6. Diskuse

U mužů pokračuje mírný pokles incidence a mortality na nádory plic, u žen naopak nárůst. Jejich hodnoty u obou pohlaví dlouhodobě ovlivňují statistiku nádorové úmrtnosti. Nepříznivé zastoupení pokročilých klinických stadií u nových případů zkracuje i při zavádění moderních léčebných modalit v pneumoonkologii dobu přežití, která je blízka přežívání nemocných s nádory slinivky, jater a žlučníku. Výdaje zdravotního pojištění překročí v roce 2006 u odhadovaných 12,5 tis. žijících pacientů s nádory hrtnu a plic v ČR asi 262 mil. korun.

Snížením incidence nádorů respiračního traktu, jako významně preventabilní skupiny karcinomů, by bylo dosaženo zpomalení prevalence a následně ekonomické úspory léčby zejména pokročilých stadií. Řešení rizikových faktorů u ohrožené populace včetně kuřáctví, diagnostiky včasných stadií a rodinné zátěže se neobejde bez politické podpory, osobní odpovědnosti a finančního zajištění primární a sekundární prevence zejména u mladší populace. V opačném případě nelze vyloučit, že v roce 2015 bude s nádory dýchacích cest léčeno v aktivním věku 35–64 let téměř 7 tisíc nemocných jako neopominutelné etické a ekonomické memento ve spektru 611 tisíc onkologicky žijících (4).

#### 7. Literatura

1. Mackay, J. et al.: The Cancer Atlas. Amer. Canc. Soc., 2006, p. 100–107.
2. Ferlay, J. et al.: Globocan 2002 – Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 6, 2003.
3. ÚZIS: Novotvary 2004 ČR. ÚZIS ČR, 2007, 244 s.
4. Geryk, E. kol.: Prevalence nádorů v České republice – časové a prostorové rozložení. Zdravotnictví v ČR, 2007, 3, 10, s. 94–100.

Zpracováno za podpory grantu GA ČR č. 205/07/1278.

**Geryk E., Churý Z.**

Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

**Výskyt nádorů u vybraných osobností v ČR a ve světě**

**E**liminace známých rizik vzniku nádorů a ostatních souvisejících civilizačních nemocí se stále víc dostává do popředí opatření zdravotnického, ekonomického a politického managementu vyspělých zemí. Např. náklady onkologické péče v USA dramaticky vzrostly a v roce 2005 dosáhly 209,9 mld. USD (přes 5 000 mld. Kč) a činily 4,6 % celonárodních výdajů na zdravotnictví. Kouření jako globální příčině úmrtí je ročně připisováno 1,69 mil. kardiovaskulárních, 1,4 mil. nádorových onemocnění a 970 tis. případů CHOPN. Je odpovědné za 80 % z 1,1 mil. nádorů plic a hrtanu u mužů a za 50 % z 407 tis. u žen (1).

Z přehledu, který je výsledkem pětiletého shromažďování údajů z encyklopedií (2, 3, 4) jsou čtenářům předkládány krátké pohledy do života téměř čtyř tisíc osobností světové vědy, kultury, politiky a sportu, které se během svého života musely vyrovnat s vlastním nádorovým onemocněním. Cílem publikace, která bude vytištěna začátkem prosince 2007 a zdarma poskytnuta zájemcům, je zdůraznění vlastní odpovědnosti při prevenci vzniku nádoru a šance, která se každému nabízí v období relativního zdraví v životě. Ve smyslu parafráze výroku J. F. Kennedyho se neptát, co mohou druzí vykonat pro naše zdraví, ale co pro ně můžeme udělat sami.

**Výsledky**

Životní osudy řady známých osobností v mnoha případech ukončilo zhoubné onemocnění. Někdy se tak stalo ve vysokém věku, jindy v době, kdy vrcholilo jejich tvůrčí úsilí a životní dílo. Každý se musel vyrovnat s nádorem stejně jako ostatní nemocní, možná o to bolestněji, že nemohl dokončit své životní poslání. V případě dlouholetých kuřáků můžeme jen odhadovat výčitky svědomí společné mnoha pacientům, kteří často až na nemocničním lůžku si uvědomí, čím mohli ve svém životě snížit své riziko a předejít tak vzniku zhoubné nemoci.

Z publikace „Osobnosti a nádory“ (208 str. ISBN 978-80-90325517) autoři zpracovali dvě ukázky výskytu nádorů a dožití věku:

a) u 123 českých a 11 slovenských osobností (uvedeno na XII. ročníku Onkologie v gynekologii a mammologii, Brno, leden 2007), např.: B. Blachut (72), E. Cupák (64), Sv. Čech (62), P. Čepek (54), V. Čtvrtěk (65), R. Deyl ml. (55), R. Firkušný (82), J. Foglar (92), L. Geprtová (64), J. Grossmann (30), J. Hlinomaz (64), K. Höger (68), Fr. Hrubín (61), prof. A. Jirásek (73), I. Kačírková (60), J. Kemr (73), M. Kopecký (75), Z. Košler (67), L. Kozderková (37), R. Kubelík (82), A. Mandlová (81), B. Martinů (69), A. Moskalyk (76), J. Mošna (74), M. Munclinger (63), V. Neff (74), J. Neruda (57), F. Peroutka (83), B. Rössner (55), H. Růžičková (68), O. Šimánek (67), M. Šimek (64), V. Špála (61), prof. J. Thomayer (74), J. Voskovec (76), J. Werich (75).

b) u 60 politiků, 36 umělců, 17 sportovců, 37 herců a 19 vědců (uvedeno na XII. dnech prof. VI. Staška, Praha, březen 2007) např.:

- W. Brandt (79), B. Craxi (66), Čou En-lai (78), Harald V., Hirohito (88), E. Honecker (82), Hussajn II. (64), H. Chomejní (87), F. Jonas (75), I. M. Kalinin (71), B. Karmal (67), G. Meirová (80), F. Mitterand (80), M. R. Pahlavi (61), E. D. Perónová (33), J. K. Pilsudski (68), P. Pot (70), G. Pompidou (63), L. Somoza (45), F. Tudjman (77), A. Zawadzki (65),
- G. Bécaud (74), B. Bartok (64), J. Brahms (64), J. Brel (49), M. Callasová (54), D. Cimarosa (52), N. Kazantzakis (72), G. Mahler (51), N. Paganini (58), B. L. Pasternak (70), L. Pavarotti (72), E. Piaf (48), G. Puccini (66), M. R. Rilke (51), A. Rimbaud (37), I. F. Šaljapin (65), D. D. Šostakovič (69), A. F. Tvardovskij (61),
- S. Henie (57), G. How (71), L. Jašin (61), T. V. Petrosjan (55), O. E. Sivori (70),
- I. Bergmanová (67), P. de Brocca (71), F. C. Fernel (68), K. Fusaku (71), A. Maganiová (65), G. Masiniová (73), M. Mastroianni (72), M. Mercouriová (69), K. Mizoguchi (58), P. Noiret (76),

- G. Phillipe (37), L. Ponsová (78), I. Šóhei (79), I. Tarkovská (59), A. A. Tarkovskij (54), O. Tezuka (61), F. Truffaut (42),  
 • E. Fermi (53), S. Freud (83), I. Jolliot-Curie (59), I. V. Mičurin (80), F. Nietzsche (56), B. Pascal (39).

## Diskuse

Při pročítání životních příběhů, často nepostrádajících dramatické okamžiky, napadne čtenáře, kolik lidského snažení ve vědě, malířství, hudbě, literatuře a sportu zůstalo nedokonceno předčasným úmrtím jejich tvůrců.

Který kuřák si dnes vzpomene na příběh Reynoldsových? Richard Joshua před 150 roky založil v USA tabákové impérium produkující značky Camel, Winston, Salem, dodnes zaplavující světový trh. Jeho syn a vnuk zdědili s tabákovým impériem i vášeň pro kouření a všichni tři postupně zemřeli na emfyzém s nádorem dýchacích cest před 70. rokem života jako „ideální reklama svých výrobků“. Podobně zemřel v Británii John Player (45), výrobce cigaret značky Gold Leaf před 120 roky, a Gilbert Frankau (68), výrobce a propagátor doutníků. Také fyzik Sidney Russ (84) a psycholog Hans Jürgen Eysenck (81), kteří celý život popírali svými spisy vztah kouření a rakoviny plic, této nemoci jako kuřáci sami podlehli. A tak soudní proces s tabákovými firmami, mezi kterými je obžalován také gigant R. J. Reynolds Tobacco za úmyslné klamání spotřebitelů cigaretami s označením „light“, může být jen nepatrnou náhradou za utrpení, které lidstvu historicky způsobilo kouření a jeho propagátoři.

Který milovník umění zná smutný konec života divadelní legendy Jana Wericha? Během 43 jarních dní roku 1961 podstoupil úspěšnou radioterapii nádoru hrtanu, která zachovala jeho hlas v omezeném rozsahu. Během léčby bohužel s ironií reagoval na doporučení k ukončení kouření. V takové chvíli začal komunikovat s lékařem, který u něj stál přes další přítomnou osobu: „Řekněte mu, že já to vím, a když už mám rakovinu, tak si snad můžu kouřit dál.“ Svérázné názory na životosprávu vedly postupně k potížím, které naplnily konec Werichova života velkým utrpením. Byl odkázán na srdeční stimulátor, často na kyslík a denně dojížděl do nemocnice, kde se podrobil řadě operací. Trápila jej ztráta sluchu a částečně i zraku, násobená v dubnu 1980 smrtí inoperabilní nemoci milované ženy Zdeňky a nádorem dcery Jany. Přesto neklesal na mysli a nebál se smrti, jen bolestivého umírání, jak přiznal 1. 12. 1978 v listu J. Voskovcovi, který přežil svého přítele jen o rok, během kterého se jako vytrvalý kuřák léčil na nádor a podlehl srdečnímu infarktu. Werich žije dál v lidové slovesnosti jako symbol životních hodnot. Je škoda, že mezi ně nezařadil nekuřáctví, a jak uvádí jeho lékař prof. MUDr V. Pačes, mohl žít klidněji a déle, kdyby mu cigarety nezkrátily a neztrpčily posledních 15 let života.

## Závěr

Režisér A. A. Tarkovskij (54) před svým úmrtím na nádor plic v Paříži napsal své ženě, režisérce I. Tarkovské (59), která také podlehla karcinomu plic: „Zdálo se mně, že jsem zemřel a prožil nádherný pocit uvolnění a osvobození ze světa, naplněného utrpením. Věřím v naději, až se jednou setkám se smrtí.“ Ale už v 19. stol. doporučoval americký statistik R. W. Babson: „Kdo chce prožít dobrou budoucnost, nesmí nic promarnit ze současnosti“. Toto memento se osudy řady osobností dotýká také nádorů dýchacích cest.

## Literatura:

1. Mackay, J. et al.: The cancer atlas. American Cancer Society, Atlanta, 2006, 128p. [www.cancer.org](http://www.cancer.org).
2. Oxford Dictionary of National Biography, Oxford Press, 2004, vol. 1–60.
3. Encyclopaedia Britannica, London, vol. 1–12, 2003.
4. [www.wikipedia.cz](http://www.wikipedia.cz)

**Pozn.:** Technické obtíže posunuly vydání uvedené publikace, určené také pro účastníky XV. západočeských pneumoonkologických dnů. K jejím zaslání se mohou zájemci přihlásit na [egeryk@fnbrno.cz](mailto:egeryk@fnbrno.cz).

**Grygárková I., Kolek V., Hajduch M.**

FN Olomouc, Klinika plicních nemocí a TBC; Laboratoř experimentální medicíny

**Dobry efekt léčby erlotinibem u dvou pacientek s pokročilým NSCLC a mutací exonu 19  
Dvě kazuistiky biologické léčby NSCLC****Kazuistika č. 1**

Pacientka, žena, 61 let, nekuřačka, důchodkyně, dříve učitelka v MŠ

OA: v r. 1991 CHCE pro lithiasu, v dětství operace ing. hernie I. dx., Psoriasis vulgaris. Jinak nebývala nemocná, s plicemi se nikdy neléčila.

NO: V červenci 2006 hospitalizována na Interním oddělení nemocnice ve Svitavách pro vertigo, bolesti hlavy, zvracení. Doplněno CT mozku: mnohočetné metastázy s edémem mozku. RTG plic: diseminace bilat. splyvajících s maximem v dolním plicním poli vpravo. Bronchoskopie 19. 7. 2006: vpravo zúžení v oblasti spojného a zvláště středního a dolního lobárního bronchu, histologie: adenokarcinom gr. 1. Ve dnech 31. 7.–4. 8. 2006 paliativní ozáření CNS dávkou 20 Gy. Na naši kliniku odeslána v říjnu 2006, dne 9. 10. 200 zahájena chemoterapie ve složení CBDCA AUC5 d1 + gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> d1 – intervaly 21 dnů. Celkem podány 4 cykly chemoterapie (ukončeno 10. 1. 2007). Dne 24. 1. 2007 hospitalizace pro zhoršení stavu, progresi na RTG.

Molekulární vyšetření pacienta: prokázána aktivující mutace v genu egfr1 delečního typu exonu 19.

Dne 31. 1. 2007 zahájena biologická terapie preparátem Tarceva v dávce 150 mg/den. PS v době zahájení terapie 3.

Kontrola 21. 2. 2007: subjektivně výrazné zlepšení stavu, vymizení kašle, zlepšení dechu, bez průjmů, akné gr. 2 v obličeji a na trupu. RTG – výrazná regrese nálezu.

Kontrola 21. 3. 2007: trvá regrese, opět další ústup dušnosti, pacientka již soběstačná, chodí i venku. PS 1–2.

17. 5. 2007 hospitalizována pro výraznou kožní toxicitu – splyvajících hnisavé papuly, krusty, eroze, terapie přerušena do 31. 5. 2006. kožní konsilium: na pustulosní výsev na hlavě 2x denně obklady slabě růžového roztoku hypermanganu, zevně 2x denně Fungicidin ung., Triamcinolon lotio, Pimafucort ung.

Od 1. 6. 2007 doposud Tarceva 100 mg/den, kožní toxicita gr. 1–2 (zřejmě predispozice – psoriasis), bez průjmů, trvá regrese, PS pacientky 1–2, sama subjektivně udává zlepšování stavu. Poslední kontrola 8. 10. 2007.

**Kazuistika č. 2**

Pacientka žena, 64 let, bývalá kuřačka – 20 let nekuří, dříve 10 let do 5 cigaret/den, důchodkyně, dříve stavební projektantka.

OA: v r. 1987 stp. CHCE pro lithiasu, stp. hysterektomii v r. 1990 pro myom, stp. operaci pro ileus v 1992, od r. 1994 sledována pro chronickou pankreatitidu dle dokumentace.

NO: V dubnu 2005 se objevil dráždivý kašel, ponámahová dušnost, slabost, únava. Praktickým lékařem přeléčena ATB (Augmentin) – bez efektu, odeslána na naši kliniku k došetření. V květnu 2005 RTG plic – ložisko v horním plicním poli vlevo 4,5 × 3,5 cm. Doplněna bronchoskopie: stenóza B1, B2 vlevo, brush – cytologie: adenokarcinom. CT plic + nadledvin: Vlevo těsně paramediastinálně pod obloučkem aorty tumor velikosti 45 × 32 × 32 mm. Uzliny v mediastinu nezv., nadledviny bpn. Scinti skeletu: bez známk generalizace.

Pirometrie: ventilace zachována v plném rozsahu.

Pacientka byla indikována k radikálnímu resekcímu výkonu. Dne 28. 6. 2005 na I. chirurgické klinice FN Olomouc provedena rozšířená levostranná pneumonektomie a lymfadenektomie (nádor přerůstal interlobium), histologicky potvrzen adenokarcinom s generalizací do subaortálních uzlin. Dne 23. 7. 2005 podána 1. polovina 1. kúry adjuvantní chemoterapie, která komplikována anorexií gr. 3, nauseou gr. 3, zvracením gr. 3 s nutností hospitalizace a infuzní terapie, pacientka další chemoterapii odmítla. Dne 29. 8. 2007 epi-paroxysmus typu GM, provedena MR mozku – mnohočetná generalizace do CNS. Ve dnech 5. 9.–16. 9. 2005 paliativní ozáření CNS dávkou 20 Gy. Pacientce nabídnuta chemoterapie, kterou opět odmítla, proto dispenzarizace v pneumoonkologické ambulanci. V listopadu 2006 se objevily zvětšené uzliny v axilách, dne 24. 11. 2006 provedeno PET/CT vyšetření: nalezena zvýšená akumulace FDG v těchto lokalizacích – lymfatických uzlinách obou axil do 20 mm, v LU oboustranně paratracheálně a vpravo tracheobronchiálně a bronchopulmonálně vel. do 15 mm, v LU retroperitonea vel. do 12 mm, v LU levého třísla vel. do 16 mm. Dále ve vícečetných ložiscích v levé pleurální dutině navazujících na pleuru, největší vel. 18 mm, ve skeletu v Th 2,5, 11, v krčku levé stehenní kosti, v 5. a 6. žebří I. sin, v levé nadledvině vel. 7 mm, v oblasti céka asi 30 mm. Doplněna koloskopie: negativní nález.

Molekulární vyšetření pacienta: prokázána aktivující mutace v genu egfr1 delečního typu exonu 19.

Dne 13. 12. 2006 zahájena biologická terapie preparátem Tarceva v dávce 150 mg/den. PS pacientky 2. Dne 9. 1. 2007 se dostavila na kontrolu, rezistence v axilách vymizely, ale průjmovitá stolice až 10x denně, rush v obličejí a na trupu, kde v oblasti prsů mokřavé zarudlé eflorescence – gr. 3. Kožní konsilium: doporučeny obklady slabého roztoku Hypermanganu, dále Pimafucort crm, po týdnu přidán Cotrimoxazol AL 1 % crm.

Kontrola 8. 2. 2007: rush. gr. 2, stále průjmovitá stolice 4x denně při pravidelné Reasecu 3 tbl. /den, dávka Tarcevy snížena na 100 mg/den. Kontrolní PET/CT 4. 4. 2007: beználezu zvětšených uzlin, v hrudníku pouze drobné ložisko hypermetabolismu glukózy v Th2, nadledviny bez ložiskových změn, ostatní skeletu rovněž s vymizením ložisek, nejsou vidět ani ložiska v levé pleurální dutině, v oblasti céka stacionární nález.

Pacientka medikovala Tarcevu do 19. 9. 2007, kdy se objevil opět epi-paroxysmus, provedeno kontrolní CT, kde progresse metastatických ložisek a edém mozku, po antiedematózní terapii zlepšena, nadále symptomatická terapie.

**Kadlec B., Skříčková J., Vašutová I., Turčáni P., Tomíšková M., Kaplanová J.**

Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno-Bohunice

## Incidence trombembolických příhod u pacientů s karcinomem plic v letech 2004–2006

**Úvod:** Trombembolická nemoc (TEN) je častým onemocněním pacientů s maligními nádory významně zvyšujícím morbiditu a mortalitu a zároveň snižujícím kvalitu jejich života.

Z klinicko-patologických studií vyplývá, že u více než 50 % zemřelých pacientů se solidními nádory jsou při pitvě nalezeny známky hluboké žilní trombózy a/nebo plicní embolie. Mezi solidní nádory s nejvyšší incidencí TEN patří karcinom plic. Patofyziologickým vysvětlením trombofilie jsou změny vedoucí k hyperkoagulaci – zejména produkce prokoagulačních faktorů přímo nádorovými buňkami, poškození cévní stěny a stáza krve zapříčiněná kompresí cév, přímým prorůstáním a metastazováním nádoru. Dalším významným faktorem je i sama protinádorová léčba.

**Materiál a metody:** Za období r. 2004–2006 bylo retrospektivně zhodnoceno 46 pacientů s karcinomem plic, u nichž byla diagnostikována za pomoci kombinace laboratorních a zobrazovacích (CTPA, UZ, Echokardiografie) metod, popř. autopsií, hluboká žilní trombóza a/nebo plicní embolie.

**Výsledky:** Nejvyšší výskyt TEN byl zaznamenán u pacientů s adenokarcinomem (52 %), malobuněčným karcinomem (28 %) a spinocelulárním karcinomem (16 %). Výrazná většina, 87 % pacientů, byla v III. a IV. klinickém stadiu onemocnění. U 13 pacientů byla TEN diagnostikována až na základě autopsie.

**Závěr:** Práce dokumentuje vysoký výskyt TEN u pacientů s nádory plic, ukazuje vyšší výskyt u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, zaznamenává významně vyšší výskyt TEN u pacientů s adenokarcinomy a potvrzuje stále vysoké procento stanovení diagnózy TEN až při pitvě.



## Vašutová I.<sup>1</sup>, Skříčková J.<sup>1</sup>, Babičková L.<sup>1</sup>, Tomíšková M.<sup>1</sup>, Kaplanová J.<sup>1</sup>, Kadlec B.<sup>1</sup>, Staňková Y.<sup>1</sup>, Křen L.<sup>2</sup>, Stratil D.<sup>2</sup>, Svobodník A.<sup>3</sup>, Pešek M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Ústav patologické anatomie LF MU a FN Brno

<sup>3</sup> Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty MU Brno

<sup>4</sup> Klinika TRN FN Plzeň a LF UK v Plzni

### Markery proliferační aktivity u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu

**B**ronchogenní karcinom je vzhledem k relativně vysoké incidenci a špatné léčitelnosti vážným zdravotnickým a socioekonomickým problémem. V celosvětovém měřítku zaujímá bronchogenní karcinom druhé místo mezi všemi zhoubnými nádory. V ČR je na prvním místě v příčinách úmrtí na zhoubný nádor. Nemocní s bronchogenním karcinomem se zpravidla nedožívají více než dvou let od stanovení diagnózy. Výjimku tvoří velmi malá skupina radikálně odoperovaných v časném klinickém stadiu. I přes pokroky, kterých bylo v posledních desetiletích dosaženo v oblasti konvenční chemoterapie a radioterapie, je prognóza nemocných s bronchogenním karcinomem stále špatná a neočekává se, že použití dalších kombinací klasických cytostatik povede k významnému prodloužení přežití. A to je důvod hledání jiných přístupů k léčbě.

Klinická onkologie čelí v posledních letech rostoucímu počtu poznatků plynoucích z molekulárního výzkumu patogeneze nádorových onemocnění. Tyto informace jsou implementovány jak v oblasti diagnostické, tak terapeutické. Objevují se protinádorová léčiva principiálně odlišného charakteru než klasická cytostatika. Jejich mechanismus účinku spočívá v ovlivnění bioregulačních mechanismů řídicích metabolismus, proliferaci, migraci nádorových buněk a angiogenezu.

Paralelně se zaváděním nových léčiv se do popředí zájmu dostávají biomarkery účinnosti konkrétní léčby – prediktory – definující s přijatelnou pravděpodobností skupinu nemocných s nádorovým onemocněním, kteří budou z určitého typu terapie profitovat, objevují se tendence k individualizaci neboli personalizaci léčby.

**Cíl práce:** Hledání vztahů mezi proliferační aktivitou nádorových buněk vyšetřených u nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem (NSCLC), klinickými charakteristikami onemocnění a zvolenou léčbou, včetně léčby biologické. Cílem práce bylo vyhodnotit, zdali mají námi zvolené markery proliferační aktivity u NSCLC prognostický a event. i prediktivní význam.

Rozhodli jsme se nejprve provést rozbor celkem 55 zemřelých pacientů. Při zařazení byl průměrný věk pacientů 60,2 let, nejmladší pacient byl ve věku 44 let a nejstarší 83 let. Převažovali muži: 45 (82 %) nad ženami: 10 (18 %). Klinické stadium: 2× IB (4 %), 4× IIB (7 %), 5× IIIA (9 %), 24× IIIB (44 %), 8× IVA (15 %), 11× IVB (20 %), 1× klinické stadium neurčeno. Rozložení histologických typů nádoru: 16× spinocelulární (29 %), 11× velkobuněčný (20 %), 8× adenokarcinom (15 %), 6× anaplastický (11 %), 11× nediferencovaný (20 %), 3× smíšený typ (5 %). Biologická léčba byla podána 19 (35 %) z 55 sledovaných pacientů. Jako markery proliferační aktivity jsme zvolili markery histopatologické (protein Ki-67, apoptotický index, transmembránové proteiny Her1/neu a Her 2/neu), sérové (tkáňový polypeptidový specifický antigen (TPS), timidinkináza (TK) a neuron specifická enoláza (NSE)). Výsledky budou prezentovány ve sdělení.

**Vrzalová J., Topolčan O., Holubec L. jr., Pražáková M., Pešek M., Kormunda S.**

OID -ONM a TRN oddělení Fakultní nemocnice Plzeň,

II. interní klinika a CRL Lékařská fakulta UK v Plzni

**Chromogranin A****Východisko:**

Chromogranin A je protein s extra i intracelulárními funkcemi vyskytující se především v neuroendokrinní tkáni a je v posledních letech zkoušen jako nádorový marker.

**Cíl:**

Ověřit možnosti využití chromograninu A jako nádorového markeru.

**Metodika:**

Hladina chromograninu A v séru pacientů byla stanovena imunoradiometrickou analýzou CIS bio International (Francie).

**Soubory nemocných:**

39 pacientů kontrolního souboru bez nádorového onemocnění  
100 onkologických pacientů rozdělených do skupin  
pacienti s progresí nádoru  
pacienti v remisi (parciální nebo kompletní)  
pacienti s dg. karcinoid – v progresi  
pacienti s dg. karcinoid – v remisi

**Výsledky:**

Sérové hladiny chromograninu A nemocných s nádorovou progresí byly signifikantně vyšší než nemocných v remisi a než kontrolní skupiny. Rovněž u nemocných s dg. karcinoid jsme při progresi našli signifikantně zvýšené hodnoty oproti remisi a také oproti kontrolnímu souboru. Budou prezentovány kazuistiky z klinického využití stanovení hladiny chromograninu.

**Závěr:**

Chromogranin A umožňuje odlišit nádorovou remisi od progresu u nádorů s neuroendokrinní složkou a je výrazně zvýšen v případě diagnózy karcinoid. Významně tak rozšiřuje možnosti monitorace léčby a follow-up onkologických pacientů a umožňuje zpřesnit diagnostiku karcinoidu.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819.

**Pešek M.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

## Tarceva v praxi českých pneumonologických ambulancí

**A**utor uvádí první zkušenosti českých pracovišť s terapií nemalobuněčného karcinomu plic erlotinibem. Erlotinib je v současnosti podáván převážně ve druhé a třetí linii u těchto nemocných. Byl proveden retrospektivní sběr dat z devíti pneumonologických center a jejich následná analýza. Výsledky, tedy zjištěná frekvence a typy nežádoucích účinků, čas do progresu, frekvence léčebných odpovědí a analýza přežití nemocných, budou prezentovány na sympoziu.

Salajka F.<sup>1</sup>, Kolek V.<sup>2</sup>, Pešek M.<sup>3</sup>, Skříčková J.<sup>4</sup>, Zatloukal P.<sup>5</sup>, Zemanová M.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> FN Hradec Králové

<sup>2</sup> FN Olomouc

<sup>3</sup> FN Plzeň,

<sup>4</sup> FN Brno,

<sup>5</sup> FN Na Bulovce,

<sup>6</sup> VFN Praha

## TRUST – Program rozšířeného přístupu k Tarcevě u nemocných s pokročilým NSCLC stádia IIIB/IV (MO18109). Zkušenosti z pracovišť v ČR

**P**o zveřejnění dat klíčové studie BR.21 byla zahájena studie TRUST, jejímž cílem bylo především umožnění léčby nemocných s NSCLC Tarcevou před registrací léku a jeho uvedení na trh. Sekundárními cíly bylo získání dat o účinnosti a bezpečnosti léčby ve standardních klinických podmínkách. Do studie bylo ve světě zařazeno více než 7000 nemocných. V České republice bylo v rámci této studie léčeno 50 nemocných, jeden nemocný je dosud na léčbě trávající více než 18 měsíců.

Kontroly nemoci bylo dosaženo u 78 % nemocných (33/42 nemocných s provedeným kontrolním vyšetřením nádoru), střední doba přežití bez progresu činila 3,68 měsíce a střední doba celkového přežití 7,65 měsíce. Tato data odpovídají výsledkům studie BR.21.

Hodnocení bezpečnosti bylo zaměřeno na kožní toxicitu a dosud neznámé nežádoucí účinky Tarcevy. Kožní toxicita (rash) byla zaznamenána u 69 % nemocných, u 14 % se jednalo o rash stupně 3/4, u 5 nemocných byla nutná redukce dávky pro kožní toxicitu, u dvou pak bylo nutné ukončení léčby. Nebyly zaznamenány dosud neznámé nežádoucí účinky závažnějšího stupně.

Studie TRUST potvrdila účinnost a bezpečnost léčby Tarcevou při použití ve standardních klinických podmínkách. Budou prezentována data o účinnosti v relevantních podskupinách nemocných. V současné době je tarceva dostupná ve vybraných pneumoonkologických centrech.

## Tomíšková M.<sup>1</sup>, Skříčková J., Kaplanová J.<sup>1</sup>, Babičková L.<sup>1</sup>, Vašutová I.<sup>1</sup>, Kadlec B.<sup>1</sup>, Turčani P., Staňková Y., Nebeský T.<sup>2</sup>, Svobodník A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika nemocí plicních a tuberkulózy (KNPT)

<sup>2</sup> Radiodiagnostická klinika

<sup>3</sup> LF MU a FN Brno-Bohunice, Institut biostatiky a analýzy LF a PFF MU

### Zkušenosti pracoviště s erlotinibem (Tarcevou) u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC)

#### Cíl práce

Erlotinib je v současnosti jediným inhibitorem tyrosinkinázy receptoru pro epitelální růstový faktor (EGFR), který je v České republice registrován a kategorizován pro druhou a třetí linii léčby pokročilého nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (NSCLC). Na našem pracovišti používáme erlotinib od konce roku 2005. V naší práci shrnujeme výsledky léčby a snažíme se označit faktory, které by mohly predikovat účinnost erlotinibu v léčbě pokročilého NSCLC.

#### Soubor nemocných a metodika

Provedli jsme rozbor výsledků léčby 38 nemocných s NSCLC, u kterých byla zahájena léčba erlotinibem v období 12/2005–7/2007. Hodnocení bylo ukončeno k datu 1. 8. 2007 a není dosud uzavřeno, protože 15 z 31 hodnotitelných nemocných k tomuto datu přežívá. Objektivní dosažená léčebná odpověď byla stanovena po 4–6 týdnech od zahájení léčby a pak ještě potvrzena za dalších 28 dní od jejího dosažení (skiagram hrudníku, CT plic a mediastina, ultrazvukové vyšetření, bronchoskopie). Klinická odpověď byla posouzena již po 14 dnech léčby sledováním symptomů a klinického stavu nemocných. Protože kompletní odpověď (CR) se u nemocných v našem souboru nevyskytla, pracovali jsem se skupinou respondentů, kterou tvořili pacienti s částečnou odpovědí (PR) nebo se stabilizovaným onemocněním (SD). U těchto nemocných jsme vyhledávali a statisticky hodnotili ty klinické parametry, které by mohly predikovat výsledky léčby. Dále byl sledován medián přežívání nemocných, délka léčby a nežádoucí účinky léčby. Soubor tvoří 20 (52,6 %) mužů a 18 (47,4 %) žen. Průměrný věk nemocných byl 59,7 roků, věkové rozpětí 34–81 roků. Z těchto nemocných bylo 7 (18,4 %) nekuřáků, 22 (57,9 %) stopkuřáků a 9 (23,7 %) kuřáků. Podle histologického typu mělo 21 (55,3 %) nemocných adenokarcinom, 9 (23,7 %) nemocných spinocelulární karcinom, 2 (5,3 %) bronchoalveolární karcinom, 5 (13,1 %) NSCLC bez bližšího určení a 1 (2,6 %) velkobuněčný karcinom. Výkonostní stav (PS) v době zahájení léčby erlotinibem byl 0 u jednoho nemocného (2,6 %), 1 u 23 (60,5 %) a 2 u 14 nemocných (36,9 %). Ve většině případů (60,5 %) šlo o II. linii léčby u nemocných, kteří již dříve absolvovali standardní konvenční cytostatickou léčbu.

#### Výsledky

Z 38 nemocných byla u 7 (18,4 %) léčba předčasně ukončena (dříve než za 28 dnů), převážně pro závažné nežádoucí účinky léčby, a tito nemocní byli z hodnocení vyloučeni. U dalších 18 nemocných byla léčba erlotinibem ukončena po průměrné délce trvání 4,6 měsíců (1–12), ve všech případech pro progresi nádorového onemocnění. Léčba dále pokračuje u 13 z 38 (34,2 %) nemocných s průměrnou délkou trvání 6,6 měsíců. Léčebná odpověď byla zjištěna u 24 z 31 (77,4 %) hodnocených nemocných. Ženy odpovídaly na léčbu častěji (86,7 %) než muži (68,7 %). U nemocných s adenokarcinomem se frekvence léčebné odpovědi ve srovnání s ostatními histologickými typy významně neliší. Častější léčebnou odpověď jsme zaznamenali u nekuřáků (71,4 %) a stopkuřáků (88,9 %) než u kuřáků (50,0 %). Ve III. linii byla léčebná odpověď pozorována u 78,6 %, ve II. linii 81,3 % nemocných. Nežádoucí

účinky léčby byly přítomny u 80,1 % respondentů. Léčebná odpověď byla zaznamenána u 81,8 % nemocných s výkonnostním stavem PS 0–1 a pouze u 66,7 % nemocných s PS 2. Nejvýznamnější bylo, že zlepšení alespoň jednoho ze symptomů nádorového onemocnění předcházelo u všech nemocných léčebné odpovědi podle zobrazovacích metod.

### **Závěr**

Výsledky analýzy klinických parametrů ve vztahu k účinnosti léčby erlotinobem u 31 nemocných s NSCLC jsou u našeho souboru s publikovanými údaji z klinických studií fáze III. Dosud nebyla žádnými metodami jasně vyčleněna skupina nemocných s NSCLC, která by z léčby erlotinibem měla jednoznačně prospěch, určité vstupní parametry však mohou přispět k rozhodování při výběru nemocných pro tuto léčbu.

**Skříčková J.**

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

**Avastin (bevacizuman) v první linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) – souhrn základních údajů z randomizovaných studií fáze III, definice pacienta**

**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. Nermalobuněčný 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 indikované 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 také nazývána 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 efekty imunitního typu.

Uvnitř nádorové buňky může preparát biologické léčby zasáhnout do celé řady procesů. Může blokovat podněty ke spuštění 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. Zatím byla prokázána studii statisticky významná účinnost ve srovnání s placebem u silně předlžených pacientů s NSCLC po selhání chemoterapie pouze v případě erlotinibu a v první linii léčby u nedlaždicobuněčných karcinomů v případě bevacizumabu v kombinaci s konvenční chemoterapií.

Proč inhibovat angiogenezi? Angiogeneze má úlohy v řadě stadií růstu a progresu všech typů solidních nádorů. Nádory nejsou schopny růstu nad 1–2 mm bez vlastního cévního zásobení. Expres vysokých hladin VEGF (růstového faktoru cévního endotelu) je spojena se špatnou prognózou NSCLC. VEGF je klíčovým mediátorem angiogeneze, stimuluje růst endotelií cév. Projevy inhibice VEGF byly studovány na zvířecích modelech a bylo jasné dokumentováno, že inhibice VEGF opravdu vede z zástavě novotvorby cév a i normalizaci patologické vaskulatury.

Nadějně výsledky kombinací léčby bevacizumabem (Avastinem) s konvenční cytostatickou léčbou byly v roce 2005 publikovány po ukončení klinické studie fáze III. Do studie byli zařazeni nepředlžením nemocní s nedlaždicobuněčným NSCLC stadia IIIB (pleurální nebo perikardiální výpotek) nebo IV, s PS 0–1, s INR <1,5 a PTT v normě, bez anamnézy trombotických nebo krvácivých příhod, bez hemoptýzy (definované jako 1/2 čajové lžičky a více), bez mozkových metastáz. Bevacizumab při přidání k chemoterapii (paklitaxel + karboplatina) prodloužil přežití nemocných s nedlaždicovým NSCLC, zvýšil četnost odpovědí, prodloužil

přežití bez progresu a jeho podávání bylo spojeno s malým zvýšením četnosti závažného krvácení, včetně hemoptýzy.

Výsledky další klinické studie fáze III byly zveřejněny v roce 2007. Ve studii AVAiL byl kombinován bevacizumab (Avastin) s cisplatinou a gemcitabinem, podáván samostatně a byl podáván až do progresu. Zařazení byli nemocní s nedlaždicobuněčným NSCLC, bez předchozí chemoterapie, st. III B, IV nebo nemocní s relapsem NSCLC, byl požadován PS 0–1. Vyloučení byli nemocní s hemoptýzou stupně  $\geq 2$ , s patrným prorůstáním nádoru do velkých cév radiologicky, s mozkovými metastázami, kompresí míchy, nekontrolovanou hypertenzí, s anamnézou tromboembolických nebo krvácivých příhod. A s léčbou antikoagulační trvající 10 dnů před zahájením léčby. Také výsledky této randomizované studie potvrdily, že kombinovaná chemoterapie s bevacizumabem je první léčba, při které byl překročeno 1leté přežití, významně prodloužena doba do progresu a léčba měla velmi přijatelný bezpečnostní profil.

Na základě výsledků výše uvedených dvou randomizovaných klinických studií s placebem fáze III je kombinace bevacizumabu (Avastinu) s konvenční chemoterapií doporučována jako standardní léčba první linie pokročilého nedlaždicobuněčného NSCLC.



**Pešek M.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

## Současné možnosti biologické léčby NSCLC a požadavek na její racionální zařazení do léčebného algoritmu

**S**chéma léčby rekurentního a metastatického NSCLC.

Autor uvádí současné směrnice pro terapii pokročilého NSCLC. V první linii léčby přichází v úvahu chemoterapie kombinací cytostatika III. generace a platinových derivátů, u nedlaždicových karcinomů splňujících uvedená výběrová kritéria (nemocní bez hemoptýzy, bez CNS metastáz, bez terapeutické antikoagulace) je vhodná indikace kombinované chemoterapie s bevacizumabem.

Ve druhé linii léčby přichází v úvahu u nemocných s dobrou kvalitou života monochemoterapie preparáty docetaxel či pemetrexed.

Biologicky cílená terapie erlotinibem je indikována jako alternativa v linii druhé a také u nemocných s dobrou kvalitou života v linii třetí.