



# ABSTRAKTY

**XVII**

ZÁPADOČESKÉ

PNEUMOONKOLOGICKÉ

DNY

12.–13. 11. 2009

## Přehled doporučených postupů v léčbě NSCLC a MPM

### Koubková L.

Pneumologická klinika FN Praha-Motol

**P**oslední dobou jsme zaznamenali mnoho novinek na poli léčby nemalobuněčného karcinomu plic. Tyto změny jsou taktéž reflektovány doporučenými lékařskými postupy. V roce 2009 proběhla aktualizace doporučených postupů European Society for Medical Oncology (ESMO) a zcela průběžně dochází k aktualizaci doporučených postupů americké společnosti National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Své místo v postupech má již i udržovací terapie, která nám přinesla zcela jiný pohled na toto onemocnění. NCCN postupy jsou nyní nejkomplexnější a zhodnocují lékařskou péči z multidisciplinárního pohledu. Zabývají se jak screeningem, diagnostikou, tak i samozřejmě všemi druhy léčby. Stanovuje standardy péče pro jednotlivá stadia.

Spolu s aktualizací v diagnóze nemalobuněčného karcinomu plic došlo i k revizi doporučených postupů léčby maligního pleurálního mezoteliomu. Tam jsme se však novinek nedočkali.

## Bronchogenní karcinom a jeho prognostické a prediktivní faktory

**Pešek M.**

Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň

**B**ronchogenní karcinom patří mezi nejčtenější zhoubné novotvary celosvětově i v populaci naší republiky a zároveň i mezi nádory s nejhorší fatalitou. Tento karcinom je nejčastějším zhoubným nádorem u kuřáků tabákových výrobků. Za zmínku však stojí i skutečnost, že karcinom plic nekuřáků je na sedmém stupni výskytu všech zhoubných novotvarů. Zatímco v populaci mužů dochází v řadě zemí ke stagnaci incidence i mortality, v populaci žen jsme svědky trvalého vzestupu jak incidence, tak i mortality.

Rozhodování o vhodném léčebném plánu u konkrétního pacienta vyžaduje především znalost řady klinických i laboratorních údajů. Tyto údaje mohou mít prognostický či prediktivní význam.

Prognostické faktory jsou data, která mají signifikantní vztah k průběhu onemocnění u daného pacienta bez ohledu na volbu léčebného postupu.

Prediktivní faktory umožňují předpovědět, do jaké míry bude konkrétní léčebná modalita účinná u nemocného, kde je tento faktor přítomen, ve srovnání s účinností léčby nemocného bez tohoto faktoru. Prediktivní faktory, podobně jako faktory prognostické, se mohou vztahovat k frekvenci léčebných odpovědí, času do progresu novotvaru či k délce přežití pacientů. Některé z dále zmiňovaných faktorů mohou mít částečně prognostický i částečně prediktivní význam.

### Faktory prognostické

Stadium zhoubného novotvaru – platí, že čím vyšší stadium onemocnění, tím horší prognóza co do přežití. Podrobné rozборы přežití nemocných ve vztahu k faktorům T, N a M tak umožňují postupně vyčleňovat podstata s horší prognózou, u kterých je namíste zvolit další přidatnou terapii. Tak je tomu např. u nemocných radikálně operovaných pro nemalobuněčný karcinom st. IB, kde je doložena významně horší prognóza u nemocných s tumory o průměru větším než 4 cm. U těchto nemocných je podání adjuvantní chemoterapie z hlediska pravděpodobného prodloužení života pozitivním prediktorem, zatím co u nemocných s kompletně resekovánými nádory st. T IA tomu tak není.

Kvalita života, resp. stav výkonnosti nemocného je prognostickým faktorem pro všechny modality onkologické terapie, podobně jako status nekuřáka. K prognostickým faktorům se dále počítají: asijská etnicita, hubnutí, hladiny sérových faktorů, jako jsou: nádorové markery, sérová LDH, leukocytóza, anémie, hladiny sérového osteopontinu a exprese VEGF.

Vyšetření nádorové tkáně umožňuje zjistit další prognostické faktory, jako jsou exprese  $\beta$  tubulinu, úroveň exprese neuroendokrinních nádorových markerů u malobuněčného karcinomu a metylace tumor supresorových genů. Negativním prognostickým faktorem mohou být i vysoká metabolická aktivita nádorů a jejich endolymfatická propagace, což zřejmě patří i v případech časně rozpoznaných a radikálně resekováných tumorů.

### Prediktory účinnosti chemoterapie

Histologický typ nemalobuněčného karcinomu není sám o sobě faktorem prognostickým, a pokud jde o účinnost kombinací cytostatik III. generace a platinových derivátů, neprokázaly dosavadní klinické studie až do roku 2004 ani příslušné metaanalýzy lepší účinnost některé z léčebných kombinací ve vztahu k určitému histologickému typu plicního karcinomu. Prediktivní význam histologie ve vztahu k účinnosti pemetrexedu a docetaxelu ve II. linii a kombinace pemetrexed-cisplatina a gemcitabin-cisplatina v linii první prokázaly až studie Hanny a spol. a Scagliottiho a spol.

Analýza výsledků léčby II. linie studie fáze III ukázala, že u neskvamozních nemalobuněčných karcinomů plic je z hlediska času do progresu i celkového přežití nemocných výhodnější pemetrexed, u karcinomů skvamozních je to naopak docetaxel.

K molekulárním prediktorům odpovědi na chemoterapii patří exprese těchto genů. Podjednotka 1 ribonukleotid reduktázy (RRM1), jejíž úroveň exprese umožňuje předpovědět odpověď nádoru na gem-

citabin. Mezi úrovní exprese a regresí nádoru to popisuje inverzí korelace. Zatím byly v tomto ohledu klinicky prokázány častější remise onemocnění, ne však prodloužení celkové doby přežití.

**Expres ERCC1** (excision repair cross-complementing group 1) je nukleáza zodpovědná za opravu DNA poškozenou platinovými cytostatiky.

### **Prediktory odpovědi na biologicky cílenou léčbu**

V současnosti je již známa účinnost tyrozinkinázových inhibitorů gefitinibu a erlotinibu a monoklonálních protilátek cílených na EGFR a VEGF v léčbě NSCLC. Mezi prediktory senzitivity nádorů k TK inhibitorům patří mutace genu EGFR, jejichž význam poprvé prokázali Lynch a Paez. V současnosti dokládá jejich význam pro rozhodování o pořadí léčby mezi chemoterapií a léčbou gefitinibu studie IPASS. Při stratifikaci podle přítomnosti EGFR mutací byly prokázány delší časy do progresu i celkového přežití u nemocných s mutacemi EGFR léčenými gefitinibem ve srovnání s nemocnými léčenými iniciálně chemoterapií. Naopak nemocní bez mutací genu EGFR profitovali významně lépe z léčby chemoterapií než při podání gefitinibu.

Prediktorem rezistence k TK inhibitorům může být i přítomnost mutace i exonu 20-T790M, která bývá obvykle zjišťována v době relapsu nemoci dosud úspěšně léčené TKI. Přítomnost tzv. TKI rezistentních mutací bude mít v blízké budoucnosti patrně význam pro indikaci léčby inhibitory TKI další generace (vandetamid), které jsou podle posledních zpráv schopny tuto rezistenci překonat.

### **Závěr**

Genetickými vyšetřeními stanovené prediktory mohou zlepšit výsledky chemoterapie i biologicky cílené léčby.

Expres ERCC1, RRM1 a TS mohou přispět k racionální a cílené chemoterapii, zatímco vyšetřování mutací genu EGFR, exprese EGFR protein a zmnožení kopií genu pro EGFR mohou přispět k cílené indikaci biologicky cílené léčby. Přínosem v tomto ohledu mohou být jak některé genové polymorfismy, tak i genové expresní profily. V blízké budoucnosti pak lze očekávat další přínos především od dalších biologicky cílených preparátů s využitím nových prediktorů v návaznosti na již známé faktory prognostické i prediktivní.

**Epigenetické faktory provázející vznik a progresi NSCLC****Benešová L.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>, Belšánová B.<sup>1</sup>, Brůha F.<sup>2</sup>, Mukenšnabl P.<sup>3</sup>,  
Mészárosová A.<sup>1</sup>, Minářík M.<sup>1</sup>**

1 Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac Praha,

2 Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň,

3 Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň

**V**e vyšetřování molekulárních markerů zaměřených na predikci léčebné odpovědi a prognózu onemocnění se v poslední době kromě somatických genových mutací či amplifikací uplatňují i epigenetické faktory. Jde především o patologické ovlivnění genové exprese v důsledku aberantní metylace genomové DNA. To nastává nejčastěji v důsledku metylace tzv.

CpG ostrůvků, které se hojně nacházejí v regulačních oblastech genů (promotorech). Nejčastějším příkladem je hypermetylační inaktivace tumor-supresorových genů vedoucí k nekontrolovanému buněčnému dělení.

Obdobné pochody mohou být zodpovědné i za resistenci cytostatické léčby.

V této práci budou presentován projekt zaměřený na vývoj metodiky a následné vyšetřování epigenetického postižení nádorové tkáně pacientů v pokročilém stadiu onemocnění. Metylační analýzy byly prováděny z histologických a cytologických preparátů. Na základě pilotních výsledků byl sestaven panel genů s častým výskytem metylačního postižení.

Součástí sdělení bude i přehled četnosti jednotlivých poruch v závislosti na progresi onemocnění.

Podporováno grantem IGA MZ 9718.

**Sérové markery v karcinomu plic – mají nám v dnešní době co nabídnout?****Holubec L.<sup>1</sup>, Pražáková M.<sup>2</sup>, Vrzalová J.<sup>2</sup>, Pešek M.<sup>3</sup>, Topolčan O.<sup>2</sup>**

1 Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň,

2 Odd. nukleární medicíny, Úsek imunoanalýzy FN Plzeň,

3 Klinika tuberkulózy a nemocí respiračních FN Plzeň

**S** rozvojem molekulárně biologických metod, kdy je stanovení genetických mutací jako prediktivních faktorů nutnou podmínkou k zahájení biologické léčby, je stále častěji diskutována otázka využití sérových nádorových markerů v rutinní klinické praxi. Nejedná se jen o klinickou validaci nových nádorových markerů, ale i ověření významu již stanovených nádorových markerů na základě výsledků multicentrických prospektivních studií. V přehledové přednášce je diskutován klinický význam sérových nádorových markerů u malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic, a to pro screening, primární diagnostiku, diferenciální diagnostiku, follow up a monitoraci protinádorové léčby. Volba nádorových markerů se u karcinomu plic řídí histologií tumoru, vhodná kombinace nádorových markerů může pomoci i v diferenciální diagnostice mezi nemalobuněčným a malobuněčným karcinomem plic v případě nejasné histologie nebo není-li možné tumor biopticky ověřit. U malobuněčných nádorů plic se jako hlavní nádorové markery stanovují ProGRP a NSE. Pravděpodobnost tohoto typu tumoru je vysoká, pokud jsou hodnoty SCC negativní. Jako doplňkový marker se může uplatnit Chromogranin A, který je pozitivní zvláště při neuroendokrinní aktivitě malobuněčného karcinomu. U nemalobuněčného karcinomu plic záleží především na histologickém typu. U adenokarcinomů stanovujeme jako hlavní markery CEA, Monototal a CYFRA 21-1, jako doplňkový marker SCC, event. TPA (pozitivita hlavně u hůře diferencovaných tumorů). U epidermoidních karcinomů se jako hlavní markery stanovují CYFRA 21-1, Monototal, CEA a SCC, TPA jako doplňkový marker. V přehledném sdělení budou prezentovány výsledky našich prospektivních studií a jejich závěry budou konfrontovány se současnými doporučenými postupy národních a mezinárodních odborných společností.

Tato studie byla podpořena grantovým projektem IGA MZCR 9343-3

## Nová TNM klasifikace a připravované změny klasifikace nádorů plic dle WHO – nejdůležitější aspekty pro patology

### Mukenšabl P.

Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Cílem sdělení je seznámit klinické lékaře – zejména pneumology a onkology – se změnami v posuzování nádorů plic patology, které přináší nové 7. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů připravované k vydání v lednu příštího roku. Největší změny se týkají zařazení nádorů podle velikosti, výskytu vícečetných nádorů, invaze nádoru do viscerální pleury a sjednocení popisu lymfatických uzlin a jejich odběru. Rozsáhlý mezinárodní multidisciplinární projekt zabývající se adenokarcinomem plic vypracoval návrh jeho nové klasifikace, která by měla být zohledněna v příštím vydání WHO klasifikace tumorů plic a pleury.

Sdělení informuje klinické lékaře o nových aspektech v hodnocení plicních nádorů, které by měli od patologů v morfologických nálezech dostávat, případně je od nich vyžadovat.

## Nová TNM klasifikace a její dopad na klinické využití

### Košatová K.

Pneumoonkologie, Centrum plicní endoskopie Nemocnice Na Homolce, Praha

**D**ůvod nové revize. Vysvětlení změn v jednotlivých skupinách T, N, M a nové členění stadií. Nová mapa lymfatických stanic, změny jejich hranic. Hodnocení pro nemalobuněčné, malobuněčné plicní nádory, karcinoidy. Co nás čeká v praxi.

V průběhu let 2007 až 2009 jsou postupně publikovány v Journal of Thoracic Oncology, návrhy nové 7. edice TNM Klasifikace zhoubných plicních nádorů. Návrhy byly k tomu utvořenými skupinami odborníků pod vedením IASLC zpracovány a vydány IUAC a AJCC na 13. celosvětovém kongresu plicní rakoviny v San Franciscu.

Jaké jsou změny:

1. Nové hranice velikosti nádorů. Z 3 cm mezi T1 a T2 na 2,5 a 7 cm. T1 nádory dělí hranice 2 cm na T1a a T1b. T2 nádory dělí hranice 5 cm na T2a a T2b. Nádory větší než 7 cm nyní patří do T3.
2. Reklasifikace nádorů se satelity. Nyní v T3 jsou satelity ve stejném laloku, jako je primární nádor. V T4 jsou ty v ostatních ipsilaterálních lalocích. Jako metastázy jsou hodnoceny další nádorové uzle v kontralaterální plicí.
3. M1 je rozděleno na M1a a M1b. M1a zahrnuje další nádorové uzle v kontralaterální plicí, pleurální meta nebo prokázanou maligní pleurální či perikardiální tekutinu. M1b jsou původní M1, tedy distantní metastázy.
4. Je potvrzena platnost TNM klasifikace i pro malobuněčné nádory.
5. Poprvé je užitá TNM klasifikace karcinoidů.
6. Konečně je celosvětově jednotná mapa uzlin s jednoznačně určenými hranicemi. Pro bulky diseases jsou určeny tzv. uzlinové zóny.
7. Jednoznačně pod vedením patolů je určeno, co je a není invaze do viscerální pleury.

Odpovídající změny jsou v TNM stadiích, kdy zůstává dělení na I až IV, s rozdělením prvních tří na A, B, ovšem s přesuny v každém stadiu, kromě IA. Všechny změny jsou dány v rozdílech a podobnostech v grafech přežití:

1. Malé T2 tumory, větší než 3 cm, ale menší či rovno 5 cm, jsou T2a. T2aN1M0 je přesunuto z původního IIB stadia do IIA stadia.
2. Velké T2 tumory, větší než 5 cm, ale menší nebo rovno 7 cm, jsou T2b. Tumory větší než 7 cm jsou T3, původně rovněž byly T2. Oba jsou zařazeny do horších stadií. T2bN0M0 z IB do IIA. Nynější T3N0M0, resp. původní T2N0M0 z IB do IIB. Nynější T3N1M0, resp. původní T2N1M0 z IIB do IIIA.
3. Co se týče dalších uzlů – satelitů ve stejném laloku, kde je změna z původních T4 na T3, jsou přesunuty do příznivějších stadií. Tedy z IIB do IIIA v případě N1, N2 a logicky dokonce do IIB v případě N0.
4. Uzle v jiných ipsilaterálních lalocích jsou nyní T4, nikoliv původní M1, mají opět posun do příznivějších stadií. V případě N2, N3 ze stadia IV do IIIB. V případě N0, N1 ze stadia IV do IIIA.
5. Ostatní T4 tumory v případě N0 a N1 jsou rovněž posunuty do příznivějších stadií, z IIB do IIIA.
6. Pleurální nebo perikardiální maligní postižení (uzle či tekutiny) mají jednoznačně horší přežití než ostatní T4, ovšem zase lepší než distantní meta a jsou nyní v M1a a tím přechází z IIIB do stadia IV.

Do praxe vyplývá důslednost stagingu ve využití PET/CT, ostatních zobrazovacích metod, moderních bronchologických diagnostik, renovace mediastinoskopických a pleuroskopických metod.

V léčbě se nabízí narůst adjuvanci (přesuny z IB do IIA, IIB) a radikálních resekcí v kombinované multimodální léčbě (přesuny z IV, z IIIB do IIIA nebo IIB).

Předpokládá se zařazení těchto pacientů do multicentrických studií.



## Úloha radioterapie v pooperační léčbě NSCLC

**Zemanová M.**

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Více než 30 % pacientů s plicní rakovinou je diagnostikováno v lokálně pokročilém stadiu, s postižením lymfatických uzlin, avšak dosud bez přítomnosti vzdálených metastáz. Mnoho z nich může být léčeno s kurativním záměrem, většinou operací včetně disekce uzlin mediastina. Po resekci pokročilejšího stadia je v současné době standardem podání adjuvantní chemoterapie, která příznivě ovlivňuje přežití. Přesto byla zjištěna četnost recidiv po takovéto léčbě kolem 60 %.

Adjuvantní radioterapie byla široce praktikována po operaci nemalobuněčné plicní rakoviny již před érou adjuvantní chemoterapie s cílem snížit četnost recidiv v hrudníku a tím zlepšit přežití. Přes obrovské množství celosvětově plicní rakovinou postižených lidí je celkový počet pacientů zařazených do klinických studií s pooperační radioterapií jen kolem 3 000 (1). To kontrastuje s počtem pacientů až dosud zařazených do studií hodnotících u plicního nádoru úlohu adjuvantní chemoterapie (přibližně 11 000, pokud vyloučíme starší studie s alkylačními činidly) (2). A také to kontrastuje s počtem více než 23 000 pacientek s karcinomem prsu (3), které byly do dneška randomizovány do studií hodnotících pooperační radioterapii. Na rozdíl od pooperační radioterapie nádorů prsu však ozáření mediastina může indukovat závažnější plicní a cévní toxické změny zejména v případech často poškozených zdravých tkání u těžkých kuřáků.

Výsledky pooperační radioterapie u nemalobuněčného plicního nádoru jsou známy z metaanalýzy PORT (4), která zahrnuje 2 128 pacientů léčených v 9 randomizovaných studiích v letech 1966–1995. Tato analýza prokázala zvýšení relativního rizika úmrtí po pooperační radioterapii o 21 % ( $P = 0,001$ ). Tento nepříznivý efekt byl ale omezen na pacienty ve stadiu N0 a N1, zatímco u stadia N2 nebyl prokázán rozdíl v přežití nemocných s pooperační radioterapií nebo bez ní: relativní riziko úmrtí 0,96 ( $P = 0,72$ ). Později byla publikována v roce 2006 retrospektivní analýza, s celkovým počtem 7 465 pacientů ve stadiu II a III, léčených resekci v letech 1998–2002 (5). 45 % z nich bylo léčeno pooperační radioterapií. Ani zde nebylo v celém souboru prokázáno ovlivnění přežití a ve stadiu N0 a N1 byl také horší výsledek v případě pooperačního ozáření. Na rozdíl od metaanalýzy z r. 1998 bylo v tomto případě zjištěno, že u nemocných ve stadiu N2 bylo zařazením pooperační radioterapie dosaženo prodloužení celkového přežití i přežití bez nádoru. Pětileté celkové přežití v N2 podskupině s radioterapií bylo 27 %, zatímco bez RT 20 %, ačkoli nemocní pooperačně ozařovaní měli v průměru větší rozměr nádoru a více postižených uzlin než pacienti bez ozáření – tato metaanalýza posuzovala nerandomizovaná data. Indikace pooperační radioterapie u N2 stadia zůstává v mnoha zemích standardem, přestože od publikace PORT metaanalýzy v roce 1998 nebyl organizován žádný větší randomizovaný pokus ověřující účinnost a toxicitu této léčby v podmínkách pokročilých „high“ technologií (CT, event. PET/CT plánování, konformální radioterapie s 3rozměrnou dosimetrií). Až v minulém roce se objevila z aktivity institutu Gustave-Roussy (IGR) ve Francii studie „Lung Adjuvant Radiotherapy trial (LungART) (6), která se šíří po Evropě zaštitěná EORTC a převzata dalšími národními organizacemi. Pokud se podaří zařadit v přiměřeném časovém intervalu plánovaných 700 pacientů s kompletní resekci a N2 pozitivitou, bude to příležitost vyhodnotit moderní úlohu pooperační radioterapie v této indikaci, ale také prokázat životaschopnost evropského akademického onkologického výzkumu.

- 1) Arriagada, R., Le Péchoux, C., Pignon, J. P. Resected non-small cell lung cancer: need for adjuvant lymph node treatment? From hope to reality. *Lung Cancer* 2003, 42: 557–64
- 2) Burdett, S., Arriagada, R., Stewart, L., et al. Chemotherapy in addition to surgery or surgery plus radiotherapy in non-small cell lung cancer: Two meta-analyses using individual patient data from randomized controlled trials. *JThorOncol* 2007, 2, Suppl. S366:abstr C3–05
- 3) Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer in local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005, 366:2087–106

- 4) PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 357–63.
- 5) Lally, B. E., Zelterman, D., Colasanto, J. M., et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 24:2998–3006, 2006
- 6) Le Péchoux, C., Dunant, A., Pignon, J. P., De Ruysscher, D., Mornex, F., Senan, S., Casas, F., Price, A., Milleron, B. Need for a new trial to evaluate adjuvant postoperative radiotherapy in nonsmall-cell lung cancer patients with N2 mediastinal involvement. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25 (7).

**Predstavuje maintenance terapia prelom v liečbe NSCLC?****Beržinec P.**

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, SR

**P**očas roku 2009 boli publikované výsledky troch kľúčových štúdií, zameraných na význam maintenance terapie, resp. udržiavacej liečby pri pokročilom – metastatickom NSCLC. Po docielení odpovede alebo stabilizácii ochorenia po 4 cykloch štandardnej chemoterapie SATURN porovnal erlotinib oproti placebo, ATLAS (po chemoterapii s bevacizumabom) maintenance bevacizumab + erlotinib verus bevacizumab + placebo, JMEN pemetrexed oproti placebo. Základné výsledky sú v Tab.1 (1, 2, 3).

Tab. 1. Výsledky troch štúdií maintenance terapie

Štúdia	Iniciálna chemo (n)	Maintenance/ placebo (n)	Prežitie bez progresie Aktívna liečba : placebo	Celkové prežitie Aktívna liečba : placebo
SATURN	1949	889	12,3 : 11,1 (týž) HR = 0,71 (0,62 - 0,82)	12 : 11 (mes) HR = 0,81 (0,70 - 0,95)
ATLAS	1160	768	4,8 : 3,7 (mes) HR = 0,72 (0,59 - 0,88)	-
JMEN	-	663	4,0 : 2,0 (mes) HR = 0,60 (0,49 - 0,73)	13,4 : 10,6 (mes) HR = 0,79 (0,65 - 0,95)

Všetky tri štúdie splnili svoje hlavné ciele a znamenajú významný pokrok v liečbe NSCLC.

Celkové prežitie docielené v JMEN v skupine s pemetrexedom pri neskvamocelulárnom NSCLC (medián 15,5 mes), resp. pri adenokarcinóme (medián 16,8 mes) je bezprecedentné a etabluje udržiavaciu liečbu ako prelomový postup pri NSCLC. Veľká časť pacientov (podľa študijných kritérií už a priori z vybranej populácie) však nebola schopná po 4 cykloch randomizácie (Tab.1). Ďalšia časť progredovala pomerne rýchlo aj pri udržiavacej liečbe. Bez progresie ochorenia bolo po 6 mesiacoch maintenance v štúdiu SATURN asi 30 % a v štúdiu ATLAS asi 40 % pacientov (v kontrolnom ramene SATURN: 17 %, ATLAS: 28 %). V JMEN bolo pri maintenance terapii pemetrexedom po 6 cykloch bez progresie 48 % a po 10 cykloch 23 % pacientov (tu v kontrolnom ramene 9 %). Tento pohľad naznačuje, že docielené pokroky sa zatiaľ plne dotýkajú iba relatívne malej časti pacientov s pokročilým NSCLC. Zároveň tiež naznačuje skutočnosť, že zavedenie udržiavacej liečby do bežnej praxe nebude znamenať zásadné finančné problémy pre poisťovací systém. Hlavne je však znovu naznačená potreba prediktívnych biomarkerov vhodných pre klinickú prax.

## Literatúra:

1. Belani, C. P., Brodowicz, T., Ciuleanu, T., et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA8000)
2. Cappuzzo, F., Ciuleanu, T., Stelmakh, L., et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 8001)
3. Miller, V. A., O'Connor, P., Soh, C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA8002)

**Růstové faktory v pneumoonkologii – jejich pozice, použití a zkušenosti****Krákorová G., Jančaříková D., Důrová J.**

Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň

**H**ematologická toxicita je limitující pro dodržení dávkové intenzity chemoterapeutických režimů. Růstové faktory, na bílou a červenou krevní řadu, mají jasně dané postavení v podpůrné onkologické péči.

Leukopenie 4. st., spojená s horečkou, tzv. febrilní neutropenie (FN), je stavem s vysokou mortalitou. Růstové faktory G-CSF (Neupogen-flgrastim, Neulasta-pegflgrastim) jsou indikované zejména v profylaktickém podání. Primární profylaxe závisí na typu a dávce chemoterapie vzhledem k riziku vzniku febrilní neutropenie. Je doporučena tehdy, je-li riziko vyšší 20 %. Je-li mezi 10–20 %, měly by být u každého pacienta před každým cyklem chemoterapie zváženy další faktory: věk > 65 let, pokročilé onemocnění, předchozí epizoda FN, profylaxe antibiotiky atp. Primární profylaxe by měla být indikována zejména tam, kde jde o dose-dense and dose-intense režimy CHT a kurativní léčbu, u které by redukce dávkové intenzity mohla ohrozit léčebný efekt. Sekundární profylaxe pomocí G-CSF je doporučována po první epizodě FN (ASCO, NCCN, EORTC). Co se týče léčebného použití, EORTC a ASCO nedoporučují rutinní užívání G-CSF v léčbě nekomplikované FN. Užití G-CSF však lze zvážit u pacientů, kterým hrozí vysoké riziko infekčních komplikací a zhoršení prognózy. Doporučuje se užití skórovacích škál k rozpoznání pacientů s vysokým rizikem infekčních komplikací.

Anémie se objeví u více než 50 % pacientů s rakovinou. Léčba anémie, kterou vyvolala chemoterapie (CIA\*), zahrnuje sledování bez léčby, transfuzi červených krvinek nebo terapii s použitím proteinů stimulujících erytropoézu (ESP) – darbepoetin, epoetin. Podle EORTC guidelines je doporučeno anémii způsobenou rakovinou nebo terapií léčit podle aktuální hladiny Hb a klinických symptomů. U symptomatického pacienta s Hb 9–11 g/dl by měla být zahájena léčba pomocí ESP. U nemocných se stejnou hladinou, asymptomatických, byla mělo být použít ESP zváženo podle individuálních faktorů. Je doporučeno léčit do dosažení hladiny Hb kolem 12 g/dl. Při Hb pod 9 g/dl je třeba zvážit potřebu transfuze a léčbu ESP podle individuálních faktorů. Jestliže dosáhneme u nemocného cílových hladin Hb, je nutné léčbu individualizovat s tím, aby se při minimální léčbě tyto hladiny udržely.

## Cetuximab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic – Přehled výsledků studií a biomarkerových studií

### Pešek M.

Klinika TRN FN Plzeň

Inhibice receptoru EGFR monoklonální protilátkou cetuximabu při současně podávané chemoterapii prodlužuje celkové přežití nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic.

Autor uvádí v přehledu výsledky proběhlých klinických studií, které dokládají prodloužení života nemocných léčených cetuximabem a chemoterapií či chemoradioterapií.

Analýzy biomarkerů – mutací genů pro EGFR, počtu kopií genu EGFR stanovených metodou FISH, mutací genu KRAS a pozitivitu EGFR protein stanovené imunohistochemicky neprokázaly prediktivní význam pro délku času do progresu ani pro prodloužení celkového přežití nemocných léčených kombinací chemoterapie s cetuximabem. Prediktivní význam z hlediska pravděpodobnosti prodloužení života nemocných však má dle závěrů studie FLEX výsev akneiformní vyrážky po aplikaci prvního cyklu chemoterapie s cetuximabem v období 1.–21. den.

Intenzita projevů této kožní toxicity je zřejmě úměrná frekvenci výskytu léčebné odpovědi na cetuximab.

Závěr: Cetuximab představuje v léčbě nemalobuněčného karcinomu jednu z nadějných léčebných možností, v relativně brzké době lze očekávat jeho zařazení do léčebných schémat první linie.

**Bisfosfonáty u ca plic – doporučení panelu expertů 2009****Krákorová G.**

Klinika TRN FN Plzeň

**K**ostní metastázy se objevují u nemocných s ca plic v 30–60 %. Kostní meta u ca plic jsou především osteolytické, neboť působky uvolňované ze stromálních buněk způsobují aktivaci osteoklastů. Kostní metastázy jsou příčinou tzv. kostních příhod (skeletal-related events – SRE): patologická fraktura, nutnost radioterapie, chirurgické intervence, útlak míchy či kořenových nervů, hyperkalcémie (TlH). Kostní příhody (SRE) snižují přežití a kvalitu života (ztráta mobility, nezávislosti a sociálních funkcí). S ohledem na prodloužené přežití má větší procento nemocných s tumory plic šanci se „dožít“ kostních metastáz. 1/3 nemocných má metastázy již v době diagnózy, 2/3 v době rekurence. 50 % nemocných s kostními metastázami má SRE; 1/3 v době dg., 2/3 v průběhu léčby.

Letošním roce byla publikována doporučení evropského panelu expertů s ohledem na léčbu bisfosfonáty u nemocných s karcinomy plic a kostními metastázami (1). Screening by měl být prováděn již v časně fázi onemocnění pro posouzení symptomatických a diagnostiku asymptomatických kostních meta (PET, kostní scan). Bisfosfonát je indikován v léčbě jako prevence dalších meta či oddálení výskytu dalších meta, prevence a oddálení SRE a ke zmírnění případné bolesti. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, před zahájením léčby by mělo být provedeno stomatologické vyšetření. Délka léčby by měla být co nejdéší, dokud to umožní nežádoucí účinky. Kombinace bisfosfonátů a chemoterapie je dobře snášená, je nutné zachovávat opatrnost dle bezpečnostního profilu léku. Tato kombinace může mít synergický účinek.

Na základě aktuálních dat se doporučuje podávat pacientům s karcinomem plic kyselinu zoledronovou.

1. De Marinis F., Eberhardt W., Harper PG, et al: Biphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases. Recommendations of a European Expert panel. J Thor Oncol 2009.

## Vývoj časné diagnostiky a operability bronchogenního karcinomu na Klinice plicních nemocí a TBC FN Olomouc

**Grygárková I.<sup>1</sup>, Kolek V.<sup>1</sup>, Klein J.<sup>2</sup>, Neoral Č.<sup>2</sup>, Johanes T.<sup>2</sup>, Szkorupa M.<sup>2</sup>**

1 Klinika plicních nemocí a TBC,

2 I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

**J**e sledován počet diagnostikovaných pacientů s bronchogenním karcinomem a operabilita onemocnění na Klinice plicních nemocí a TBC FN a LF UP Olomouc za posledních 10 let (1999–2008).

Zatímco v r. 1999 jsme diagnostikovali bronchogenní karcinom u 138 nemocných, v roce 2008 se tento počet zvýšil na 208 nemocných. Z toho počtu se asi ve 20 % jednalo o malobuněčný karcinom. Ve skupině nemalobuněčných karcinomů plic byl nejčastěji zastoupen spinocelulární karcinom. V roce 1999 jsme poprvé na našem pracovišti dosáhli operability nad 20 % (21 %), jistě i v souvislosti s používáním neoadjuvantní chemoterapie. Tento trend trval až do r. 2006. V posledních 2 letech došlo k poklesu operability našich nemocných na 18,9 % v r. 2007 a 17,3 % v r. 2008, i když absolutní počet nemocných odeslaných k resekcímu výkonu neklesl (36 a 35 pacientů). Pokles operability byl zřejmě způsoben vzestupem počtu pacientů diagnostikovaných s pokročilým onemocněním (st. IIIB a IV). V těchto dvou letech to bylo asi 75 % všech nově zjištěných onemocnění. Diagnostika bronchogenního karcinomu ve včasných stádiích onemocnění by vedla ke zvýšení operability a tím i zlepšení 5letého přežití nemocných.

## Multicentrická česko-slovenská studie adjuvantní chemoterapie perorálním vinorelbinem u nemalobuněčného karcinomu plic

**Kolek V., Grygárková I., Chalupa J., Koubková L., Švecová J., Skříčková J., Ostřížková L., Sixtová D.**

Pneumoonkologická centra Olomouc, Liberec, Praha-Motol, Tábor, Brno-Bohunice, Zlín, Praha-Krč

### Úvod

Význam adjuvantní chemoterapie po radikální operaci NSCLC stadií II a IIIA byl prokázán v několika multicentrických studiích a velké metaanalýze (LACE). Méně průkazný je efekt u stadia IB, u stadia IA nemá adjuvantní chemoterapie význam. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití vinorelbinu v kombinaci s cisplatinou.

### Vlastní práce

Práce prezentuje dosavadní výsledky prospektivní multicentrické studie adjuvantní chemoterapie (ACT) s použitím cisplatinu – CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>) nebo karboplatinu – CBDCA (AUC 5) s vinorelbinem (25 mg/m<sup>2</sup> D1 i.v. a 60 mg/m<sup>2</sup> D8 podaným perorálně). Po radikální resekci, ACT (4 cykly v 21denním režimu) byla podána pacientům se stadiem IB, II a IIIA NSCLC ve 21 českých a slovenských centrech. Výběr CDDP nebo CBDCA byl založen na preferenci podle zvyklostí jednotlivých center. Byla hodnocena proveditelnost, toxicita a krátkodobé přežívání nemocných. ACT byla aplikována 154 vybraným pacientům (110 mužů, 44 žen, medián věku byl 63 let) v době od 12. 1. 2005 do 5. 12. 2008. Z nich bylo 89 kuřáků, 49 exkuřáků a 16 nekuřáků. Chirurgicky byla potvrzena stadia IB u 46 pacientů, IIA u 18 pacientů, IIB u 38 pacientů a IIIA u 52 pacientů.

### Výsledky

CBDCA byla aplikována u 77 a CDDP u 77 pacientů, u 4 došlo k přechodu na CBDCA. Léčba byla prováděna ambulantně. Bylo podáno 586 cyklů (průměrně 3,81 na jednoho pacienta, u CDDP 3,77, u CBDCA 3,84), 84 % pacientů dokončilo 4 plánované cykly ACT. Důvodem, proč 25 pacientů ukončilo ACT předčasně, byla hematologická toxicita u 8 pacientů, nehematologická toxicita u 9 pacientů a jiné důvody u 8 pacientů. Nejčastější toxicita WHO stupně 3/4 byla neutropenie u 10,3 %, leukopenie u 4 %, anémie u 4,5 %, trombocytopenie u 1,9 %, alopecie u 2,9 %, nevolnost u 5,8 %, neurotoxicita, průjem a mukositida u 0,7 %. Signifikantně vyšší incidence neutropenie (p 0,034) a významně vyšší incidence zvracení (p 0,055) byly u režimu s CDDP. Nesignifikantně vyšší incidence anémie (p 0,054) byla u režimu s CBDCA. Během zatím krátké doby sledování (medián 0,96 roku) zemřelo 22 pacientů (14,3 %), u 9 pacientů (5,8 %) došlo k recidivě a 123 pacientů (79,9 %) žije bez progresse nemoci.

### Závěr

Adjuvantní chemoterapie s vinorelbinem podaným perorálně 8. den cyklu se jeví jako proveditelná a dobře tolerovaná léčba u radikálně resekováných nemocných s NSCLC. Tolerance byla významně vyšší u třítydenního cyklu ve srovnání s dříve používaným čtyřtydenním cyklem a týdenním podáváním vinorelbinu (ve studii ANITA). Prezentovaná studie pokračuje vyhodnocováním trendů celkového přežívání, přežívání jednotlivých skupin a intervalu bez nemoci. Budou hodnoceny tyto parametry: dosažená dávková intenzita cytostatik, celkový počet podaných cyklů, vliv stagingu, rozdíly mezi léčbou CDDP a CBDCA, věkové aspekty, vliv pohlaví apod.

Studie byla podpořena grantem MZ IGA NS-9959-3



## Intravenózní vinorelbin den 1. a perorální vinorelbin den 8. v kombinaci s karboplatinou v první linii léčby nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic

**Skříčková J., Keilová J., Janásková T., Kolek V., Chalupa J., Babičková L., Tomášková M., Kadlec B., Grygárková I., Roubec J.**

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, Plicní oddělení Kladno, Plicní oddělení Nemocnice Vítkovice, Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc, Onkologické oddělení Nemocnice Liberec, Klinika TRN Fakultní nemocnice Ostrava

### Úvod

Karcinom plic je v České republice na prvním místě v mortalitě na zhoubná onemocnění. Přibližně 80 % karcinomů plic jsou nemalobuněčné karcinomy plic (NSCLC), u 65 % těchto nemocných se jedná v době diagnózy o onemocnění místně pokročilé nebo metastatické. Pro nemocné s pokročilým karcinomem plic je v první linii za standardní léčbu považována léčba platinovým derivátem (cisplatinou nebo karboplatinou) v kombinaci s preparátem třetí generace (paklitaxelem, docetaxelem, vinorelbine, gemcitabinem). U mnoha nemocných však i při této léčbě dochází během 3 až 6 měsíců k progresi. Přežití se v běžné populaci pohybuje mezi 8–10 měsíci. V této situaci je zapotřebí hledat takový chemoterapeutický režim, jehož podávání je jednoduché a toxicita je přijatelná.

### Cíl práce

Cílem naší studie je vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby intravenózním vinorelbinem (Vbiv) den 1. a perorálním vinorelbinem den 8. v kombinaci s karboplatinou v první linii u nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic.

### Soubor nemocných a metody

Nemocní s pokročilým NSCLC byli léčeni NVBiv 25 mg/m<sup>2</sup> D1 a NVBo 60 mg/m<sup>2</sup> D8 v kombinaci s karboplatinou (CBDCA) AUC 5 D1 každé 3 týdny. U nemocných klinického stadia III následovala radioterapie. Hodnotili jsme odpověď na léčbu, medián přežití a čas do progresu.

### Výsledky

Léčeno bylo 153 nemocných s pokročilým NSCLC: 121 mužů (79 %) a 32 žen (21 %), medián věku byl 65 let. ECOG performance status (PS) v době zahájení léčby byl 0 u 34 nemocných, PS 1 u 107 a PS 2 u 12 pacientů. Většinou se jednalo o nemocné klinického stadia IIIB 66 (43 %) a IV 82 (54 %). Adenokarcinom byl histologicky a/nebo cytologicky potvrzen u 33 pacientů, (22 %), dlaždicobuněčný karcinom u 94 (61 %) a jiný morfologický typ u 26 (17 %) nemocných. Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u jednoho nemocného, částečné odpovědi (CR) u 74 (49 %), stabilizace onemocnění u 50 (33 %), u 27 (18 %) pacientů docházelo při léčbě k progresi a jeden nemocný pro nedostatek údajů nemohl být hodnocen. Nejvýraznější toxicity (stupeň 3–4) byly neutropenie u 33 (21,6 %), leukopenie u 13 (10,6 %), anémie u 4 (2,3 %) a trombocytopenie u 1 (0,7 %) nemocných. Febrilní neutropenie se vyskytla u 2 (1,4 %) nemocných. Při mediánu doby sledování 0,87 roku je medián přežití 14,8 měsíce a PFS 10,6 měsíce. Tyto výsledky však vzhledem ke krátké době sledování považujeme pouze za velmi nadějný trend.

### Závěr

Léčba 153 nemocných s pokročilým NSCLC intravenózním vinorelbinem v dávce 25 mg/m<sup>2</sup> D1 a perorálním vinorelbinem 60 mg/m<sup>2</sup> D8 v kombinaci s karboplatinou AUC 5 byla nemocnými velmi dobře tolerována, byla hodnocena jako pohodlná pro pacienty i lékaře, jako bezpečná s velmi dobrou protinádorovou účinností.

**Léčba erlotinibem nemocných s nemalobuněčnými karcinomy plic****– efekt snížené dávky při závažných nežádoucích účincích**

**Pešek M.<sup>1</sup>, Krejčí J.<sup>1</sup>, Skříčková J.<sup>2</sup>, Zatloukal P.<sup>3</sup>, Kolek V.<sup>4</sup>, Salajka F.<sup>5</sup>, Koubková L.<sup>6</sup>, Sixtová D.<sup>7</sup>, Petruželka L.<sup>8</sup>, Roubec J.<sup>9</sup>, Vyzula R.<sup>10</sup>, Pavlík T.<sup>11</sup>**

1 Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň, 2 Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno,

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

4 Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc, 5 Plicní klinika FN Hradec Králové,

6 Pneumologická klinika FN Praha-Motol, 7 Pneumologická klinika 1. LF a FTNsP Praha,

8 VFN Praha, 9 Klinika TRN FN Ostrava,

10 Masarykův onkologický ústav Brno, 11 Institut biostatistiky a analýz Brno

**Úvod**

Erlotinib je součástí standardních léčebných postupů u nemalobuněčného karcinomu plic, indikován je ve II. a III. léčebné linii. Nejčastější nežádoucí účinky – vyrážka a průjem, mohou být důvodem redukce dávky erlotinibu či jeho úplného vysazení.

**Cíl**

Zaměřili jsme se na analýzu času do progresu a délky přežití nemocných s redukcí dávky erlotinibu ve srovnání s těmi, kde byla léčba pro nežádoucí účinky ukončena.

**Metodika**

Předmětem analýzy byla data nemocných NSCLC léčených v devíti pneumoonkologických centrech, kteří jsou sledováni v registru Tarceva.

**Výsledky**

Byla provedena analýza dat 394 nemocných z uvedeného registru. Dávka erlotinibu byla snížena u 43 nemocných (10,9 %). Důvodem ke snížení dávky byla vyrážka u 27, vyrážka a průjem současně u 6 nemocných, samotný průjem u dvou pacientů a jiná toxicita u 7 nemocných. U dalších sedmi nemocných nebyl důvod redukce dávky zjištěn. V porovnání se souborem nemocných, kde byla léčba erlotinibem ukončena, byla redukce dávky erlotinibem spojena s vyšší frekvencí klinického benefitu (CR 2,8%, PR 14%, SD 53,5%) při redukcí dávky, ve skupině bez redukce byla CR 0,6%, PR 9,1% a SD 38,7%, rozdíl byl statisticky významný  $p = 0,048$ . Časy do progresu i střední doba přežití byly rovněž delší v souboru s redukcí dávky erlotinibu (med. PFS 3,9 měs. vs. 2,0 měsíce,  $p = 0,024$ , MST 14,7 vs. 4,9 měsíce,  $p = 0,003$ ) ve srovnání se souborem nemocných bez redukce dávky erlotinibu.

**Závěr**

Nemocní, u kterých nežádoucí účinky erlotinibu vedly k redukcí dávky léku z 150 mg na 100 mg denně, vykazují výrazný benefit této léčby ve srovnání jak s nemocnými, u kterých byla léčba pro nežádoucí účinky ukončena, tak s celým souborem nemocných bez redukce dávky erlotinibu. Nežádoucí účinky jsou častěji poukazovány u nemocných s mutacemi EGFR, benefit redukce dávky je však prokazován napříč spektrem prakticky všech podskupin sledovaného souboru.

## Linie biologické léčby a chemoterapie – význam pro dobu do progresu a délku přežití u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem

**Krejčí J.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>1</sup>, Fiala O.<sup>1</sup>, Brůha F.<sup>1</sup>, Mukenšnabl P.<sup>2</sup>, Minárik M.<sup>3</sup>, Štícha M.<sup>4</sup>**

1 Klinika TRN, FN Plzeň,

2 Šiklův patologicko-anatomický ústav, FN Plzeň,

3 Genomac International, Praha 5,

4 IBA MOÚ, Brno

**B**iologická léčba nabízí další naději v lepší kvalitě života v paliativní léčbě. Snahou této práce bylo nejen zabývat se samotnou biologickou léčbou, ale hledat různé kombinace s chemoterapií, které by zlepšily čas do progresu nádoru i délku života nemocných.

Na klinice FN Plzeň je od roku 2005 do současnosti léčeno erlotinibem 267 nemocných, z toho validních údajů k vyhodnocení je 257.

Erlotinib byl podán v první linii léčby u 34 nemocných (13,2 %), ve druhé linii u 98 (38,1 %) a ve třetí linii u 125 nemocných (48,6 %). V 66 případech (67,3 %) po ukončení léčby erlotinibem následovala další chemoterapeutická léčba, v 32 případech (32,7 %) nebylo v další léčbě pokračováno.

V druhé linii chemoterapie, před zahájením léčby erlotinibem, byl nejčastěji indikován docetaxel 58 (46,4 %), pemetrexed 27 (21,6 %), pemetrexed i docetaxel 2 (1,6 %) a jiný typ kombinace 38 (30,4 %).

Medián věku nemocných v jednotlivých liniích léčby byl: při podání erlotinibu v první linii 73 let, ve druhé linii 64, a ve třetí linii léčby 62 let.

Dle pohlaví a linie léčby: v první linii léčby dominovaly ženy 23 (67,6 %) nad muži 11 (32,4 %). Ve druhé linii byli naopak více zastoupeni muži 69 (70,4 %) než ženy 29 (29,6 %) a ve třetí linii opět byli více muži 91 (72,8 %), ženy 34 (27,2 %).

Nekuřáků bylo nejvíce v první linii léčby erlotinibem – 20 nemocných (58,8 %), ve druhé linii jich bylo 24 (24,5 %) a ve třetí linii jen 12 (9,6 %). Ve třetí linii převládali především kuřáci – 68 nemocných (54,4 %).

Dle histologie byl v první linii léčby erlotinibem více dáván nemocným s adenokarcinomem 67,6 % než-li epidermoidním 11,8 %, ve druhé linii – adenokarcinom 58 %, epidermoidní 40,8 % a ve třetí linii byl více zastoupen epidermoidní karcinom 51,2 %, adenokarcinom v 38,4 %.

Výskyt nežádoucích účinků při léčbě erlotinibem byl přibližně stejný, ať se jednalo o první linii léčby (61,8 %), druhou (66,3 %) či třetí linii (61,6 %). Taktéž redukce dávek byla podobná, v první linii byla u 14,7 % nemocných, ve druhé u 20,4 % a ve třetí u 16 % nemocných.

Nejlepší dosažená dopověď – viz tabulka níže:

Linie léčby erlotinibem	CR	PR	SD	PD	Nelze hodnotit	Celkem
I. linie	0	7	7	15	5	34
II. linie	4	9	36	40	9	98
III. linie	2	8	52	53	10	125

Nejlepší dosažená léčebná odpověď ve 3. linii, po předchozí chemoterapii – viz tabulka níže:

Předchozí CHT	CR	PR	SD	PD	Nelze hodnotit	Celkem
Docetaxel	1	4	27	21	5	58
Pemetrexed	1	3	4	14	5	27
Ostatní	0	1	20	17	0	38

Medián celkového přežití od zahájení léčby erlotinibem v celém souboru je 8,3 měsíců, doba do progresu 1,9 měsíců. Při podrobnější analýze je vidět, že ti, kteří měli erlotinib v první linii měli medián celkového přežití 7,4 měsíců a dobu do progresu 1,9 měsíců. Ve druhé linii tyto intervaly byly 9,8 a 1,8 měsíců, ve třetí linii léčby činil medián celkového přežití 8,2 měsíců, doby do progresu 1,9 měsíců.

Ačkoli data ukazují, že nemocní v první linii léčby neměli vysoké přežití, doba do progresu je pro všechny linie stejná a nejlepší dosažená léčebná odpověď je dobrá ve vyšších liniích, předchází chemoterapie nijak tento výsledek nezhoršila. Je třeba vzít v úvahu, že nemocní, kteří měli erlotinib v první linii mnohdy nebyli již vhodní pro další chemoterapii.

**Gefitinib – léčba zacílená na správný cíl****Zatloukal P., Doležal J., Roušalová I., Syllabová L., Krocová Š., Kára J., Havel L., Pauk N.**

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

**C**ytostatická léčba prodlužuje dobu přežívání nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic na dvojnásobek a v posledních 10 letech už dále výraznější zlepšení léčebných výsledků nevykazuje.

Výzkum se proto zaměřuje na léky, které cíleně reagují s molekulami buněčného signálního systému buď přímo nádorových buněk, nebo blokují tvorbu cév v nádoru. Velmi nadějně jsou léky cílené na signální dráhu receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Vedle odlišného mechanismu účinku se od standardní chemoterapie liší i příznivějším spektrem nežádoucích účinků. Do praxe zatím byl zaveden a v EU registrován erlotinib a gefitinib, v různé fázi klinického výzkumu jsou desítky dalších léků.

Gefitinib (Iressa®) je kompetitivní inhibitor tyrozin kinázy a blokuje fosforylaci EGFR a tím jeho aktivaci a transdukci signálu. Přidání k chemoterapii první linie nevedlo ke zlepšení výsledků proti samotné chemoterapii a nebyla prokázána ani výhoda proti placebo při léčbě druhé a vyšší linie.

V recentně publikované studii IPASS fáze III, provedené na dříve neléčených nemocných z východní Asie, prokázal gefitinib u nekuřáků nebo lehkých kuřáků s adenokarcinomem a s mutací genu pro EGFR statisticky signifikantně delší interval bez progresu (PFS) než kombinovaná chemoterapie. Mutace genu pro EGFR je silným prediktorem účinnosti.

Při porovnání s docetaxelem ve druhé linii léčby byla ve studii INTEREST prokázána non-inferiorita gefitinibu.

Gefitinib byl 23.4.2009 registrován v EU k léčbě nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic a s prokázanou aktivační mutací EGFR.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211

## **Analýza vícečetných novotvarů u 5 703 primárních a 12 420 následných karcinomů dýchacích cest v ČR**

**Geryk E., Pešek M., Kozel J., Štampach R., Pecen L., Kubíček P.**

FN Brno-Bohunice, FN Plzeň, PŘF MU Brno, AV Praha

V letech 1976–2005 bylo v Národním onkologickém registru ČR evidováno 125 262 primárních a 165 050 následných novotvarů spojených s následnou či předchozí malignitou (1). Z nich 5 703 (4,6 %) a 12 420 (7,5 %) se vyskytlo u karcinomů dýchacích cest s dg. C32–C34. Sdělení se věnuje časovému a prostorovému vývoji:

- nádorů hrtanu jako 1 643 primárních diagnóz u mužů a 115 u žen, 778 následných diagnóz u mužů a 85 u žen,
- nádorů trachey jako 33 primárních diagnóz u mužů a 8 u žen, 105 následných diagnóz u mužů a 25 u žen,
- nádorů bronchů jako 3 245 primárních diagnóz u mužů a 659 u žen, 8 744 následných diagnóz u mužů a 2 683 u žen.

Komentář se věnuje rozdílům mezi muži a ženami v intervalech mezi prvním a následným novotvarem, zastoupením diagnóz, poměrem synchronních a metachronních onemocnění a odhadem pravděpodobnosti rizika dalšího nádoru.

Literatura:

1. Geryk, E., Dítě, P., Pešek, M., Kozel, J. Následné primární novotvary u 125.262 onkologicky nemocných v České republice 1976–2005. *Onkologie*, 2009, 3, 3, 181–189

## Význam udržovací léčby v první linii u nemocných s NSCLC

### Salajka F.

Plicní klinika LF MU a FN Hradec Králové

Současným standardem léčby první line pokročilého NSCLC je podání 4 až 6 cyklů chemoterapie. Studie prokázaly, že podání vyššího počtu cyklů nevede ke zlepšení léčebných výsledků, avšak významně roste toxicita léčby. Další léčba druhé linie se zahajuje až při progresi onemocnění, avšak druhou linií léčby je možno podat jen asi polovinu nemocných, u druhé poloviny pacientů již není aktivní léčba možná vzhledem ke zhoršení celkového stavu. Přerušení úspěšné léčby a zahájení další léčby až při progresi je pro nemocné i lékaře psychicky zatěžující.

Výzkum se proto zaměřil na možnost prodloužení léčby první linie léky, jejichž profil bezpečnosti umožňuje dlouhodobé podávání.

Jedna ze studií porovnávala léčbu docetaxelem zahájenou bezprostředně po podání 4 cyklů platinového dubletu oproti podání až ve druhé linii. V rameni s docetaxelem v udržovací léčbě první linie bylo významně zlepšeno přežití bez progresse (HR 0,71,  $p = 0,0001$ ) a trend ke zlepšení celkového přežití (HR 0,84,  $p = 0,085$ ). Udržovací léčba docetaxelem byla podána 95 % nemocných s odpovědí či stabilizací nemoci při indukční chemoterapii, léčba druhé linie byla možná jen u 65 % nemocných.

Ve studii JMEN byla hodnocena udržovací léčba pemetrexedem vs placebem po indukční chemoterapii 4 cykly platinového dubletu (bez pemetrexedu). V rameni s pemetrexedem byla významně prodloužena jak doba přežití bez progresse (HR 0,599), tak doba celkového přežití (HR 0,79).

Udržovací léčba nesmí být výrazně toxická, pozornost se proto obrátila i na biologické preparáty, jejichž profil bezpečnosti je obecně příznivější než profil bezpečnosti standardní chemoterapie. V obou registračních studiích E4599 i AVAiL pokračovalo podávání bevacizumabu (popř. placebo) vždy až do progresse, a to i samostatně po ukončení chemoterapie. Ve studii AVAiL byl retrospektivně zhodnocen význam samostatné udržovací léčby – přežití bez progresse hodnocené od ukončení chemoterapie bylo významně delší u nemocných v rameni s bevacizumabem než v rameni s placebem (HR 0,62, resp. 0,60 v rameni s dávkou bevacizumabu 7,5, resp. 15 mg/kg).

Ve studiích SATURN a ATLAS byla hodnocena udržovací léčba erlotinibem, výsledky těchto studií jsou předmětem dalších sdělení.

**Tarceva v udržovací léčbě, výsledky studie SATURN****Kolek V.**

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc

V současné době je standardem léčby první linie NSCLC podání 4–6 cyklů kombinované chemoterapie s platinovým preparátem. Případná další léčba je pak podávána až při progresi onemocnění. Řada studií se zabývala možností podání tzv. udržovací (maintenance) léčby již bezprostředně po ukončení chemoterapie s cílem zlepšit léčebné výsledky. Jednou z takových studií je i studie fáze III SATURN, která porovnává Tarcevu oproti placebu u nemocných, jejichž onemocnění neprogredovalo během 4 cyklů standardní chemoterapie první linie. Primárním cílem studie bylo porovnání doby přežití bez progresu (PFS).

Do této studie bylo zařazeno 889 nemocných. Primární cíl byl splněn, když poměr rizik (HR) pro PFS dosáhl hodnoty 0,71 ( $p < 0,0001$ ), přežití bez progresu ve 12 týdnech (od zahájení léčby Tarcevou/placebem) v rameni s Tarcevou 53 % versus 40 % v rameni s placebem a přežití bez progresu ve 24 týdnech 31 % vs 17 %. Statisticky významného rozdílu PFS bylo dosaženo ve všech hodnocených podskupinách dle klinických charakteristik (muži/ženy, adenokarcinom/dlaždicový karcinom, kuřáci/nekuřáci). Statisticky významně lepší bylo i celkové přežití nemocných léčených Tarcevou (HR 0,81,  $p = 0,0088$ ).

Součástí této studie bylo i hodnocení molekulárních markerů a jejich vztah k účinnosti léčby. V rameni s placebem byl hodnocen prognostický význam jednotlivých markerů. Expres EGFR (IHC), amplifikace EGFR (FISH), mutace genu EGFR ani počet opakování sekvence CA v genu EGFR neovlivnily výsledky v rameni s placebem. Uvedené markery tedy nemají prognostický význam. Naproti tomu nemocní s mutací genu K-ras progredovali dříve než nemocní s „divokým“ typem K-ras (HR 1,50,  $p = 0,017$ ), což ukazuje na možný negativní prognostický význam mutace genu K-ras.

Tarceva při tom byla účinnější než placebo ve všech sledovaných podskupinách dle biologických markerů (HR 0,68 až 0,81 v jednotlivých podskupinách), exprese či amplifikace EGFR, stav genu K-ras, počet opakování sekvence CA v genu EGFR neměly prediktivní hodnotu. Nemocní s mutací genu EGFR měli významně vyšší benefit z léčby Tarcevou (HR 0,10,  $p < 0,0001$ ) než nemocní s „divokým“ typem EGFR, avšak i tito nemocní měli z léčby Tarcevou jednoznačný užitek (HR 0,78,  $p = 0,0185$ ).

Udržovací léčba Tarcevou tedy prodloužila přežití bez progresu ve všech podskupinách nemocných bez ohledu na stav klinických či biologických charakteristik. Doposud není známa žádná charakteristika, která by některou skupinu nemocných z udržovací léčby Tarcevou vylučovala.



**Kombinace Avastin + Tarceva v udržovací léčbě NSCLC****– výsledky studie ATLAS****Zatloukal P.**

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

**S**amotná cytostatická léčba významně prodlužuje přežívání nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem, ale po určité době dochází u většiny nemocných k progresi. Jsou proto hledány vhodné strategie, jak zvýšit účinnost chemoterapie, a jednou z cest je kombinace s biologickou léčbou.

Ve studii ATLAS (Miller VA et al., ASCO, 2009) byla hodnocena udržovací léčba erlotinibem ve srovnání s placebem po ukončení 4 cyklů indukční chemoterapie platinovým dubletem u nemocných, u nichž při chemoterapii nedošlo k progresi nemoci. Bevacizumab byl podáván již souběžně s chemoterapií a po jejím ukončení dále až do progresu jak v rameni s erlotinibem, tak v rameni s placebem.

Do studie bylo zařazeno celkem 768 nemocných. Primárním cílem bylo zhodnocení doby přežití bez progresu (PFS) a tento cíl byl splněn, když v rameni s erlotinibem bylo dosaženo významně lepšího PFS HR 0,722,  $p = 0,0012$ . Splnění primárního cíle bylo zjištěno již při průběžné analýze, a proto byla studie ukončena předčasně. Zlepšení PFS bylo dosaženo prakticky u všech podskupin nemocných, a to bez ohledu na věk, pohlaví, kuřáctví (výsledky u nekuřáků jsou však lepší), použitý režim chemoterapie, přítomnost mozkových metastáz apod. V rameni s erlotinibem byla podle očekávání vyšší incidence kožní toxicity a průjmu, incidence jiného typu toxicity se významně nelišila, hemoptýza byla zjištěna pouze u 3 (0,8%) nemocných v rameni s erlotinibem a 2 (0,5%) nemocných v rameni s placebem. Hodnocení celkového přežití dosud nebylo provedeno pro krátkou dobu sledování.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211

**Vliv biomarkerů na změny ve schématech léčby NSCLC****Pešek M.<sup>1</sup>, Minářík M.<sup>2</sup>**

1 Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň,

2 Genomac Praha

**Úvod**

Nízkomolekulární inhibitory tyrozinkinázy EGFR erlotinib a gefitinib prokázaly účinnost u některých skupin nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), v době do progresu a přežívání nemocných.

**Cíl**

Cílem studie bylo nepřímé porovnání obou preparátů ve vztahu ke genetickým prediktorům: senzitivním mutacím genu pro EGFR, mutacím genu KRAS, morfoloogickým typům novotvarů a kuřáckým zvyklostem nemocných. Nedávno uveřejněné výsledky studií SATURN a IPASS dokládají význam průkazu mutací genu pro EGFR pro volbu terapie a přínos biologicky cílené léčby u nemocných s EGFR mutovanými nemalobuněčnými karcinomy plic.

**Soubory a metodika**

Autoři vyšetřili výše uvedené mutace u 367 nemocných s NSCLC, 280 nemocných léčených v rámci EAP gefitinibem a 87 nemocných léčených erlotinibem. Genové mutace byly vyšetřovány pomocí PCR fragmentační analýzy a denaturační pro kapilární elektroforézy. Kaplan-Meierovy křivky byly konstruovány pro čas do progresu a celkové přežití u dvou uvedených léčebných schémat po rozdělení do podskupin na základě histologického typu nádoru, kuřáckého statutu a výskytu mutace.

**Výsledky**

V žádné ze sledovaných podskupin nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi erlotinibem a gefitinibem v době do progresu nemoci. Celková doba přežití byla delší při léčbě erlotinibem (erlotinib-gefitinib MST 281 vs 207 dní,  $p = 0,0076$ , HR = 1,4851, 95% CI 1,1018–1,8852). Ve skupině nemocných léčených erlotinibem bylo celkové přežití bylo významně delší u nekuřáků (p MST erlotinib nedosažen, gefitinib 268 dní,  $p = 0,0036$ ), u adenokarcinomů (MST erlotinib vs gefitinib 562 vs 231 dní,  $p = 0,0046$ ), u EGFR negativních adenokarcinomů (MST erlotinib vs gefitinib 228 vs 119 dní,  $p = 0,0162$ ) a u nekuřáků se st. nemocí IV (erlotinib vs gefitinib MST erlotinibu nedosažen, gefitinib 322 dní,  $p = 0,0249$ ). Naproti tomu celkové přežití KRAS pozitivních epidermoidních karcinomů je významně delší při léčbě gefitinibem (MST erlotinib vs. gefitinib 64 vs 252 dní,  $p = 0,0122$ ).

**Závěr**

Výsledky srovnávací studie dokládají delší přežití nemocných léčených erlotinibem, rozdíl je možno podle literárních údajů vysvětlit výhodnější farmakokinetikou erlotinibu. Farmakokinetiku erlotinibu může nepříznivě ovlivnit kouření. Účinnost obou preparátů se jeví srovnatelná u nemocných s pozitivními mutacemi EGFR, lepší účinnost gefitinibu u KRAS pozitivních epidermoidních karcinomů by měla být potvrzena, nebo vyloučena další studií.

Klíčová slova: NSCLC, gefitinib, erlotinib, EGFR, KRAS, mutace

**Zkušenosti s erlotinibem (preparát TARCEVA) v České republice****– výstupy z registru TARCEVA**

**Skříčková J.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>, Zatloukal P.<sup>3</sup>, Kolek V.<sup>4</sup>, Koubková L.<sup>5</sup>, Salajka F.<sup>6</sup>, Krejčí J.<sup>2</sup>, Pavlík T.<sup>7</sup>**

1 Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno a LF MU,

2 Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň,

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

4 Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc,

5 Pneumologická klinika FN Praha-Motol,

6 Plicní klinika FN Hradec Králové,

7 Institut biostatiky a analýz Brno

**Úvod**

V posledním desetiletí je i u NSCLC intenzivně studována léčba biologická, která je nazývána také jako léčba cílená (targeted). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se jedná o přístup na subcelulární úrovni. Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu. Může blokovat podněty ke zpuštění kaskády nitro-buněčných 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. Z inhibitorů receptorových tyrozinkináz je u NSCLC nejvíce informací o gefitinibu (Iressa), erlotinibu (Tarcevě). Samozřejmě existují a zkoušejí se i další preparáty, ovlivňující nádorové buňky a pochody zodpovědné za růst a šíření nádoru. Zatím byla prokázána statisticky významná účinnost ve srovnání s placebem u silně předléčených pacientů s NSCLC po selhání chemoterapie pouze v případech erlotinibu, v první linii léčby u nedlaždicobuněčných karcinomů v případech bevacizumabu v kombinaci s konvenční chemoterapií a v první linii léčby u nemocných s NSCLC a pozitivními mutacemi genu EGFR v případech gefitinibu.

Erlotinib (Tarceva) 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 NSCLC. V České republice používáme erlotinib od konce roku 2005. Vzhledem k náročnosti léčby jsou data o léčených nemocných v České republice shromažďována v Registru TARCEVA. Tento registr je společným projektem České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. V naší práci shrnujeme výsledky léčby prvních 394 nemocných především s pokročilým NSCLC.

**Soubor nemocných a metodika**

Údaje o nemocných léčených erlotinibem byly do Registru TARCEVA zadávány na počátku retrospektivně, ale většinou jsou zadány prospektivně. K únoru 2009 jsou kompletní jsou data od prvních 394 nemocných, kteří byli léčeni na 10 pracovištích České republiky. Erlotinib bylo podáváno perorálně v dávce 150 mg/den do progresu. Léčeno bylo 143 (36,3 %) žen a 251 (63,7 %) mužů. Nekuřáků bylo 88 (22,3 %), stop-kuřáků 163 (41,4 %) a současných kuřáků 143 (36,3 %). Medián věku nemocných byl 63 let. Bylo léčeno 45 nemocných, kteří pro kontraindikace nebyli předtím léčeni konvenční chemoterapií. Po selhání konvenční cytostatické léčby bylo léčeno 349 nemocných. Objektívni dosažená léčebná odpověď byla hodnocena 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).

## Výsledky

Erlotinib byl podáván v 1. linii léčby u 45 nemocných, ve 2. linii u 195 a ve 3. linii u 154. V době indikace podání erlotinibu byl ECOG PS 0 u 22 nemocných, PS 1 u 224, PS 2 u 139 a PS 3 u 9 nemocných. Většinou se jednalo o nemocné v klinickém stadiu IIIB (31%) a stadiu IV (58,6%). Adenokarcinom byl potvrzen u 203 (51,5%), dlaždicobuněčný karcinom u 121 (30,7%) a ostatní typy u 60 (17,8%) nemocných. Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 3, částečné odpovědi (PR) u 38 (30,7%) nemocných, stabilizace onemocnění (SD) u 159 nemocných, u 126 pacientů byla konstatována progresse a od 78 nemocných nejsou údaje umožňující hodnocení léčebné odpovědi. Nejvýraznější toxicitou byla kožní toxicita u 206 (60,3%) nemocných a průjem u 82 (24%) nemocných. K ukončení léčby pro toxicitu 3.–4. stupně jsme však museli přistoupit pouze u 30 pacientů. Medián přežití (95% IS) je zatím 5,7 (4,5; 6,8) měsíce. Pravděpodobnost 3měsíčního přežití je 68,3% (63,4; 73,3), pravděpodobnost 6měsíčního přežití 47,0% (41,0; 52,9) a pravděpodobnost ročního přežití 31,7% (24,8; 38,6). Medián přežití nebyl statisticky významně odlišný mezi nemocnými léčenými v 1., 2. a 3. linii ( $p = 0,489$ ). Čas do progresse (PFS) (progression free survival) (95% IS) byl 2,2 měsíce. Pravděpodobnost dosažení 3měsíčního PFS byla 41,5% (36,3; 46,6), pravděpodobnost 6měsíčního PFS byla 18,4% (14,1; 22,7) a pravděpodobnost jednoletého PFS byla 6,7 (3,4; 9,9). Rozdíly mezi PFS v 1., 2. a 3. linii nebyly statisticky významné ( $p = 0,675$ ). Statisticky významné ( $p < 0,001$ ) byly rozdíly v přežití mezi skupinami pacientů podle PS (0+1 proti 2+3). Medián přežití (95% IS) nemocných PS 0+1 byl 8,1 měsíce a nemocných PS 2+3 pouze 3,5 měsíce.

## Závěr

V nerandomizované populaci nemocných s pokročilým NSCLC byla léčba erlotinibem (Tarcevou®) velmi dobře snášena, doposud dosažené výsledky jsou podobné jako výsledky randomizovaných studií. Statisticky významné jsou především rozdíly mezi skupinou nemocných s PS 0+1 ve srovnání se skupinou 2+3. V zasláném abstraktu jsou výsledky zpracování validních dat do konce února 2009. Předpokládáme, že v době prezentace v listopadu 2009 budou již k dispozici nová data na základě zpracování dat dalších léčených nemocných.

**Erlotinib ve třetí linii terapie NSCLC**

**Pešek M.<sup>1</sup>, Krejčí J.<sup>1</sup>, Skříčková J.<sup>2</sup>, Zatloukal P.<sup>3</sup>, Kolek V.<sup>4</sup>, Salajka F.<sup>5</sup>, Koubková L.<sup>6</sup>, Sixtová D.<sup>7</sup>, Petruželka L.<sup>8</sup>, Roubec J.<sup>9</sup>, Vyzula R.<sup>10</sup>, Pavlík T.<sup>11</sup>**

1 Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň, 2 Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno,

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

4 Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc, 5 Plicní klinika FN Hradec Králové,

6 Pneumologická klinika FN Praha-Motol, 7 Pneumologická klinika 1. LF a FTNsP Praha,

8 VFN Praha, 9 Klinika TRN FN Ostrava,

10 Masarykův onkologický ústav Brno, 11 Institut biostatistiky a analýz Brno

**Úvod**

Erlotinib je v současnosti schválen k indikaci jako lék II. a III. linie nemalobuněčného karcinomu plic. Ve II. linii přichází v úvahu kromě tohoto biologicky cíleného léku u předchozích respondentů chemoterapie, u skvamozních nádorů je preferován docetaxel, u neskvamozních spíše pemetrexed.

**Materiál a metodika**

Z registru Tarceva jsme vybrali nemocné s validními záznamy, u kterých byl erlotinib podán ve III. linii léčby. Hodnotili jsme časy do progresu, celkovou dobu přežití a toleranci léčby.

**Výsledky**

Z celkového počtu 1 170 nemocných zařazených v období let 2005–2009 je celkem 345 pacientů léčených erlotinibem ve III. linii. Střední věk nemocných je 61,7 let, rozmezí 29–80 let, 67 % nemocných je mladší 65 let. Mužů je 248, žen 97. Kuřáků a bývalých kuřáků bylo 82,9 %, nejčastější status performance byl 1 (61,4 %) a 0 (25,2 %). Nejčastější stadia byla III a IV (87,3 %). Nejčastějším typem nádoru byl epidermoidní karcinom (44,3 %) a adenokarcinom (40,6 %). V první linii bylo více než 90 % nemocných léčeno kombinací s obsahem karboplatiny a cisplatinu, ve II. linii byly nejčastějšími léky docetaxel (45,5 %) a pemetrexed (24,7 %). Celkem zemřelo 54,2 % nemocných, nejčastějším důvodem ukončení léčby byla progresse (72,1 %), dále úmrtí (16,9 %) a nežádoucí účinky erlotinibu (4,8 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla vyrážka (45,5 %) a průjem (17,7 %). Léčebná odpověď byla 7,3 % (CR + PR), stabilizace nemoci u 46,4 % a progresse 30,1 % pacientů. Lepší léčebná odpověď byl pozorována u nemocných s vyrážkami. Celkové přežití nemocných léčených ve III. linii bylo 7,1 měsíce, 1leté přežití u 30,7 %. Čas do progresu nemoci (medián) souboru byl 2,8 %. Nebyly nalezeny rozdíly v přežití ani času do progresu ani podle pohlaví, ani podle kuřáckých zvyklostí. Nicméně nekuřáci ve srovnání s kuřáky současnými i bývalými profitovali z hlediska délky přežití (MST 12,7 měsíců vs 6,5 měsíce,  $p = 0,030$ ) i času do progresu (3,8 měsíce vs 2,5 měsíce,  $p = 0,028$ ) významně lépe. Rovněž celkové přežití i čas do progresu nemocných s vyrážkou byly významně delší než u nemocných bez tohoto nežádoucího účinku (MST 7,7 měsíce vs 6,3,  $p = 0,004$ ), 1leté přežití 38,1 % vs 22,3 % (PFS 3,3 měsíce vs 1,9 měsíce,  $p < 0,001$ ). Nebyly nalezeny rozdíly v celkovém přežití ani v čase do progresu podle histologického typu onemocnění.

**Závěr**

Erlotinib je účinným i bezpečným lékem nemalobuněčného karcinomu plic i ve III. linii léčby, jak dokládá střední doba do progresu nemoci, střední doba přežití nemocných i nízká frekvence nežádoucích účinků léčby, které vedly k ukončení této terapie.

## Účinnost léčby 1. linie NSCLC u nemocných s adenokarcinomem

### Koubková L.

Pneumologická klinika FN Praha-Motol

Ačkoliv je adenokarcinom zahrnován do široké skupiny nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), jeho chování i odpověď na léčbu se významně liší od jiných forem NSCLC.

Nemocní s adenokarcinomem přežívají déle již při standardní léčbě, vyčleňování adenokarcinomu jako specifické jednotky je pak především důsledkem výzkumu cílené (biologické) léčby. Rovněž byl ve studiích prokázán rozdíl účinnosti některých cytostatik v závislosti na histologickém typu.

Při léčbě inhibitory tyrosinkinázy EGFR je u nemocných s adenokarcinomem dosahováno výraznějšího benefitu než u nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem, což nově potvrzují i studie SATURN a ATLAS, ve kterých byla hodnocena udržovací léčba první linie Tarcevou. Jednou z příčin vyšší vnímavosti adenokarcinomu k inhibitorům tyrosinkinázy jsou mutace genu EGFR, které jsou detekovány především právě u nemocných s adenokarcinomem, zatímco u nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem jsou výjimečné.

Výjimečnost adenokarcinomu pak potvrzují i výsledky studie E4599, která hodnotila přidání Avastinu k platinovému dubletu první linie. V této studii bylo dosaženo prodloužení mediánu přežití o 2 měsíce a poprvé bylo ve velké studii dosaženo přežití delšího než jeden rok (12,3 měsíce). Podskupina nemocných s adenokarcinomem pak přežívala o další 2 měsíce déle (14,2 měsíce), bylo tak dosaženo dosud nejdelšího přežití nemocných s pokročilým NSCLC.

Cílem výzkumu je nalezení prediktivních markerů, na jejichž podkladě by bylo možno u každého nemocného rozhodnout o nejvhodnějším léčebném postupu. Přes rozsáhlý výzkum dosud nebyly nalezeny faktory, které by vedly k vyloučení léčby Tarcevou či Avastinem u některé podskupiny nemocných. Postupně se však objevují faktory, při jejichž přítomnosti by biologická léčba měla být nezpochybnitelným standardem. V případě Avastinu je takovým faktorem právě histologický typ NSCLC – adenokarcinom.

**Kazuistika nemocného léčeného v rámci studie SAIL****Bittenglová R.**

Klinika TRN FN Plzeň

**63**letý pacient, hypertonik, celoživotní kuřák, byl na kliniku TRN FN Plzeň přijat pro tumor pravé plíce zjištěný pro bolesti v pravém hemitoraxu. Na základě stážování byla stanovena diagnóza adenokarcinomu pravé plíce s generalizací do obou plic a levé nadledviny, st. IV.

Byla zahájena chemoterapie Paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) – Carboplatina (AUC 5) – Avastin (15 mg/kg) v rámci studie SAIL firmy Roche s velmi dobrou tolerancí. Po 3. cyklu chemoterapie byla potvrzena parciální remise podle CT hrudníku, dále pokračováno ve stejném schématu chemoterapie s Avastinem do 6. cyklů. Kontrolní CT hrudníku prokázalo další regresi tumoru. Vzhledem k velmi dobrému efektu podávané léčby se dále pokračovalo v monoterapii Avastinem v třítydenních intervalech zatím do 22. cyklů. Po 22 měsících léčby s Avastinem bylo dosaženo trvajících parciální remise nálezu dle PET/CT trupu, pacient je klinicky zcela bez potíží, neomezen v běžném životě, tedy s velmi dobrou kvalitou života (KS 90 bodů), bez vedlejších nežádoucích účinků Avastinu.

Chemoterapie již nemá potenciál pro další prodloužení přežití, je tedy potřebné hledání nových léčebných strategií. Avastin jako inhibitor angiogeneze, vede poprvé k prodloužení celkového přežití nad 12 měsíců. Významné prodloužení přežití bez progresse onemocnění (PFS) umožňuje delší přežití bez zhoršení symptomů.

## Benigní metastazující leiomyom

**Kultan J.**

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc

Leiomyomy jsou primárně benigní nádory vycházející z buněk hladké svaloviny. Existuje však podskupina těchto nádorů se stejnou histochemickou charakteristikou, ale jinými biologickými vlastnostmi.

Prezentujeme kazuistiku 64leté ženy s náhodně diagnostikovanými vícečetnými plicními ložisky nejasné etiologie. Na PET/CT přítomné ložiska plic oboustranně, největší 20 x 18 mm, bez průkazu akumulace 18-FDG. Provedena diagnostická, videotorakoskopická excize, při které byl nalezen solidní okrouhlý tumor průměru 20 mm. Mikroskopický popsán dobře ohraničený tumor tvořený svazky vřetenitých buněk s eosinofilní cytoplazmou, s protáhlými jádry, doutníkového tvaru, bez jaderné polymorfie, nekrózy a mitózy nezjištěny. Na okraji vzorku byly v nádorové tkáni přítomny nepravidelné štěrbinovité prostory, vystlané kubickým epitelem blandního vzhledu. V imunohistochemickém vyšetření prokázána pozitivita hladkosvalového aktinu, desminu, estrogenních a progesteronových receptorů. Negativní markery: HMB-45, CD34, CD68, S-100 protein. Na základě uvedených výsledků byla stanovena dg. benigní metastazující leiomyom (BML). Pacientka je dispenzarizována, bez plicní symptomatologie.

BML je histologicky benigní nádor z hladké svaloviny vyskytující se u žen, které mají v anamnéze hysterektomii pro myom. Plicní ložiska jsou vícečetná, nádory jsou hormonálně dependentní. Postiženými bývají ženy v pozdním reprodukčním věku. Od provedené hysterektomie uplyne zpravidla více let (medián 15 let).

Dosud získané výsledky ukazují, že benigní metastazující leiomyom je hormonálně dependentní nádor děložního původu, který nevzniká mechanickou diseminací konvenčního leiomyomu ani diseminací nepoznaného leiomyosarkomu či nedostatečně samplované uterinní intravaskulární leiomyomatózy. **BML představuje diseminaci určité podskupiny děložních leiomyomů, které je možné definovat geneticky.** Onemocnění zcela výjimečně vede ke smrti či zkracuje dobu přežití. Základní terapie je chirurgická, ke stabilizaci a regresi ložisek lze použít antiestrogeny.



**Vlastní zkušenosti s Alimtou v léčbě mezoteliomu pleury****Grygárková I., Kolek V., Palatka K.**

Klinika plicních nemocí a TBC FN a LF UP Olomouc

**M**aligní mezoteliom plesury je jedním z nejmalignějších a nejhůře léčitelných zhoubných nádorů. V 60. letech 20. století byla doložena etiologická souvislost mezi expozicí azbestu a vznikem tohoto onemocnění.

Je většinou diagnostikovaný v pokročilém stadiu a rezistentní k terapii. V terapii maligního mezoteliomu pleury se používá systémová chemoterapie. Dříve se používaly kombinované režimy cisplatin s antracykliny nebo gemcitabinem, od r. 2005 se v 1. linii léčby podle doporučení Onkologické společnosti používá kombinace cisplatin s pemetrexedem (Alimta). Od r. 1990 bylo dosud na naší klinice diagnostikováno toto onemocnění u 84 pacientů. Kombinací Alimta – cisplatin bylo od konce r. 2005 diagnostikováno maligní mezoteliom pleury u 26 pacientů. Podle histologického vyšetření byl nejčastějším typem epiteloidní (65,4 %), méně častým bifázický (26,9 %) a pouze 1x se vyskytl sarkomatoidní (3,8 %). Chemoterapií bylo léčeno 23 pacientů (2 pacienti léčbu odmítli, 1 je nově diagnostikován). Pacienti byli léčeni kombinací Alimta – cisplatin, pouze 2 pacienti dostali kombinaci CBDCA – Alimta (pacienti s těžkou renální insuficiencí a srdeční vadou), 2 pacienti byli léčeni pouze Alimtou v monoterapii pro špatný celkový stav. Z nežádoucích účinků dominovala u kombinovaných režimů gastroenterální toxicita (anorexie, nausea, zvracení max. gr. 3), kterou přičítáme účinkům cisplatin. U pacientů, kteří dostávali Alimtu v monoterapii se tato toxicita neprojevila. Používali jsme standardní dávky pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> v desetiminutové infuzi, cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>. Pacientům byla podávána kyselina listová denně a vitamin B12 po 9 týdnů a dexamethazon 2 x 8 mg perorálně 3 dny (den před – den po chemoterapii). Ve 4 případech došlo k parciální regresi (17 %), ke stabilizaci onemocnění došlo u 13 pacientů (57 %), v 6 případech došlo k progresi onemocnění během terapie (26 %). Medián survival tohoto souboru činí 14,5 měsíce. Zavedení Alimty do léčby maligního mezoteliomu prodloužilo přežívání pacientů, přesto je maligní mezoteliom pleury stále onemocněním s velmi špatnou prognózou.