



18.

Západočeské
pneumoonkologické
dny 11.–12. 11. 2010



ABSTRAKTY

www.pneunkdny.cz

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

Lze dokumentovat význam moderní léčby karcinomu plic?**Kolek V., Suchý M., Dušek L.**

Klinika plicních nemocí FN Olomouc, NRC Praha, IBA Brno

Byla vyhodnocena analýza s využitím dat informačního systému I-COP implementovaného ve FN Olomouc. Informační systém je založen na fúzi dat výkazů péče pro zdravotní pojišťovny a dat Národního onkologického centra. Obsahuje data pacientů, kteří byli diagnostikováni, léčeni nebo dispenzarizováni ve FN Olomouc v letech 1990 až 2007. Je patrný asi trojnásobný nárůst počtu pacientů mezi roky 1990 a 2004, který může být ovlivněn kvalitou sběru dat v NOR v dřívějším období, přesto však pokračuje výrazný růst i v roce 2004. Nárůst je daný rozšířením spektra pacientů z okolních oblastí v rámci centralizace onkologické péče. Data využívají srovnání přežívání let 1985–2004 a dále pak let 2000–2004 (pouze léčení pacienti ve FNOL). Naději na pětileté přežití mělo v prvním intervalu pouze 35 % pacientů ve stadiu I a téměř nikdo ve stadiu IV. Jednoho roku se dožívalo 70 % pacientů ve stadiu I, 50 % pacientů ve stadiu I se dožilo alespoň 27 měsíců. Jednoho roku se dožilo 22 % pacientů se stadiem IV, polovina jich umřela do cca pěti měsíců. V období let 2000–2004 je vidět pozitivní posun pozorovaného přežití: 54 % pacientů ve stadiu I se dožilo 5 let od diagnózy a 84 % jednoho roku. Polovina pacientů ve stadiu IV se dožila více než 7 měsíců, jednoho roku se dožilo 30 %. Nejlépe je patrné zlepšené přežívání operovaných nemocných ve stadiu III a IV v kombinaci s chemo-, popř. radioterapií. V letech 1985–1994 bylo 5leté přežívání v této skupině 9 % a zlepšilo se na 29 % v letech 2000–2004. Provedená analýza poskytla mnohá další data ukazující značné zlepšení v péči o nemocné s karcinomem plic. Tato data jsou významným podpůrným argumentem nutnosti nadále aplikovat všechny nové léčebné trendy v pneumoonkologii.

Update doporučených léčebných postupů pro léčbu NSCLC**Koubková L.**

Pneumologická klinika FN Motol Praha

Změny v aktuálních verzích mezinárodních guidelines z roku 2010 oproti recentním vydáním z roku 2009 byly v zahraničí zaznamenány v European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, doma pak v Zásadách cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění ČOS ČLS JEP. Postupy americké společnosti NCCN jsou nyní nejkomplexnější a zhodnocují lékařskou péči z multidisciplinárního pohledu. Zabývají se jak screeningem, diagnostikou, tak všemi druhy léčby. Stanovují standardy péče pro jednotlivá stadia.

Změny v doporučeních se týkají především zohlednění histologického typu nádoru, udržovací léčby a biologické léčby nádorů s aktivační mutací EGFR.

Pancoast's Tumour – Object of Multidisciplinary. An Original Case**Novák K.¹, Sonnek M.¹, Weck D.¹, Paetzel C.²**¹Department of general, visceral and thoracic surgery²Institute of radiology Weiden, Bavaria, Germany

Background: Recent literature describes a Pancoast's tumour as an object of interdisciplinarity. The authors presents a specific situation in which a patient with a subclavian-brachial venous bypass was successfully operated after preoperative radiochemotherapy by surgical multidisciplinary co-operation.

Aims: Presentation of teamwork is a main aim of this article

Methods: A special case is described, in which the situation was complicated due to the fact that the patient had a vessels trauma five years before with a subclavian-brachial venous reconstruction in the region of Pancoast 's tumour. 52 year-old patient with Pancoast's adenocarcinoma was preoperatively treated with radiochemotherapy and later, after restaging, radically operated in a situation of regression of the tumour.

Results: Using combination of cervical and thoracotomical approach with the help of vascular and orthopaedic surgeon we realized R0 resection. We provided upper lobectomy with resection of 1st ribs and radical lymphnodes dissection. After this R0 surgery any following additional therapy was not necessary.

Conclusions: Pancoastic tumour in an object of teamwork between non surgical disciplines and surgery. In specific situations it can be an object of co-operation between surgical specialisations-thoracic, vascular and orthopaedic surgery.

Amplifikace genu EGFR a predikce léčené odpovědi inhibitory tyrozinkinázy

u NSCLC

Pešek M., Benešová L., Vaněček T., Brůha F., Minářík M.

FN Plzeň, Plicní klinika

Úvod: Zmnožení počtu kopií genu EGFR bylo v řadě studií shledáno být prediktorem příznivé odpovědi na léčbu erlotinibem či gefitinibu u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic. Toto vyšetření lze provádět buďto metodou FISH, nebo PCR.

Metodika a pacienti: Vyšetřili jsme náhodně vybrané vzorky nádorové tkáně od 192 nemocných s ověřeným NSCLC, které byly v rámci našich léčebných protokolů k dispozici. Vyšetření počtu kopií genu oběma metodami byla provedena v laboratoři ústavu patologické anatomie a v genetické laboratoři společnosti Genomac. Porovnali jsme korelace výsledků obou zmíněných vyšetření a dále pak i vztah těchto výsledků ke klinickým parametrům souboru nemocných včetně odpovědi na cílenou léčbu a přežití.

Soubor nemocných tvořilo 192 pacientů, 116 mužů, 76 žen, medián věku 63 let, SD 58–70, typy nádorů byly u nemocných s hodnotitelnými parametry léčby a přežití 93 denokarcinomů, 62 karcinomů epidermoidních a 11 karcinomů dediferencovaných a blíže nespecifikovaných. Stádia nemoci byla st. III – 49, st. IV – 96. Cílená léčba byla podávána 174 nemocným. Z toho bylo 157 nemocných léčených erlotinibem, 13 pacientů gefitinibem a 4 nemocní léčeni oběma preparáty. Byla provedena unifaktoriální analýza.

Metodou FISH: 55

5 nelze hodnotit

6 amplifikace

17 disomie

13 high polysomie

9 low trisomy

5 low polysomy

Metodou MLPA: 182

23 nevyšlo

144 negativní

15 pozitivní

Oběma metodami bylo vyšetřeno: 47

40 v obou případech získán výsledek

5 nehodnotitelná FISH

2 nevyšla MLPA

Prokázali jsme významnou souvislost mezi výsledky metody MLPA a FISH (p 0,01), tato souvislost má však daleko k souvislosti funkční – koeficient kontingence je jen 0,5. Přítomnost amplifikací genu EGFR stanovená metodou MLPA souvisí s významně delším přežitím nemocných (p 0,01), vztah k vlastní délce biologické léčby se však nepodařilo prokázat (p 0,12). Pozitivní výsledky amplifikací a vysokých polyemií prokázaných metodou FISH však nekorelují ani s délkou biologické léčby, ani s délkou přežití nemocných od jejího zahájení. Nemocní s vyšším věkem než 65 let mají významně delší přežití než nemocní mladší (p 0,01), nemocní s EGFR delečními mutacemi na exonu 19 mají významně delší délku biologické terapie než nemocní s wild typem tohoto genu.

Závěr: Vyšetřování počtu kopií genu EGFR vyšetřených v našich podmínkách metodou PCR může být využito k predikci délky přežití u nemocných NSCLC léčených inhibitory tyrozinkinázy.

Význam typu K-RAS mutace u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic

O. Fiala¹, M. Pešek¹, M. Minářík²

¹Klinika TRN FN Plzeň,

²Genomac International, Praha

Východisko: Význam mutace onkogenu K-RAS jako prediktoru odpovědi na léčbu inhibitory tyrozinkináz, blokujícími aktivaci kaskády receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR-TKI) je nejasný. Existují studie, kde se K-RAS mutace ukázala jako negativní prediktor, na druhou stranu existují studie, které toto zjištění nepotvrdily. Význam specifických typů K-RAS mutace zůstává nadále nejasný.

Cíl: Objasnit vliv specifického typu mutace K-RAS na efekt léčby EGFR-TKI.

Metodika: Metodou detekce mutace K-RAS byla standardně používána heteroduplexní analýza PCR produktů. Celkem bylo vyšetřeno 443 pacientů, u 66 pacientů byla prokázána přítomnost mutace K-RAS. Analyzovali jsme 38 pacientů, kteří byli léčeni inhibitory tyrozinkináz, průměrný věk v době diagnózy byl 60 let (věkové rozmezí 34–78 let), z toho 9 žen a 29 mužů, 30 pacientů s adenokarcinomem, 7 s epidermoidním karcinomem a 1 s dediferencovaným karcinomem. 37 kuřáků a pouze 1 nekuřák.

Výsledky: Nejčastějším typem mutace K-RAS byla mutace GGT→TGT na 12. kodonu, která se vyskytla u 24 pacientů, a medián času do progresu (TTP) činil 4,3 týdnů. U pacientů s jiným typem mutace činil medián TTP 9,0 týdnů ($p = 0,009$). Zvlášť jsme vyhodnotili pacienty s adenokarcinomem. Medián TTP u skupiny s mutací typu GGT→TGT na 12. kodonu činil 4,1 týdnů oproti mediánu TTP u pacientů s jiným typem mutace, který činil 9,0 týdnů ($p = 0,007$). Statistická významnost byla hodnocena Log Rank testem a rozdíl mezi časy do progresu u obou skupin je statisticky signifikantní. V analýze celkového přežití od zahájení léčby EGFR-TKI je jasně patrný trend, ale vzhledem k limitacím studie se nepodařilo prokázat statisticky signifikantní rozdíly ($p = 0,068$, pro adenokarcinomy: $p = 0,095$).

Závěr: K-RAS mutace typu GGT→TGT na 12. kodonu se ukázala jako významný negativní prediktor pro léčbu EGFR-TKI, na druhou stranu jiné typy K-RAS mutace nikoli. Efekt léčby EGFR-TKI u pacientů s jiným typem K-RAS mutace než GGT→TGT na 12. kodonu byl srovnatelný s pacienty bez mutace K-RAS onkogenu.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NS9718-4/2008.

Selektivní adjuvantní chemoterapie podle výsledků in vitro testů chemorezistence: Dlouhodobé sledování nemocných s radikálně operovaným stadiem IIIA nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Kolek V.¹, Hajdúch M.², Grygárková I.¹, Szkorupa M.³, Klein J.³

¹Klinika plicních nemocí a tbc,

²Oddělení experimentální medicíny,

³I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

Referujeme o prospektivní studii, která sledovala výsledky léčby nemocných se stadiem IIIA NSCLC. Nemocní absolvovali radikální resekci a byli léčeni adjuvantní chemoterapií. Cílem bylo vyhodnotit význam in vitro testů chemorezistence, které byly využity k volbě selektivní chemoterapie. Během operace byly odebrány nádorové buňky a byly vyšetřeny MTT in vitro testem (methylthiazolyl tetrazolium blue cytotoxic assay) k posouzení chemorezistence. Pokud byl získán validní výsledek testu, byli nemocní léčeni podle tohoto výsledku. V opačném případě byla chemoterapie empirická s použitím 3 cyklů standardní kombinace. Vzniklé dva soubory byly statisticky analyzovány. Follow-up probíhal formou 6měsíčních kontrol včetně CT hrudníku a laboratorních testů. Medián sledování byl 86 měsíců. Bylo zařazeno 43 konsekutivních pacientů, kteří ukončili plánovaný léčebný režim. MTT test mohl být vyšetřen u 38 pacientů, u 19 (44,2 %) pacientů mohlo být vybráno aspoň jedno účinné cytostatikum, u 24 pacientů (65,8 %) nemohl být MTT aplikován nebo nebylo v testu charakterizováno žádné účinné cytostatikum. U celého souboru bylo dosaženo 5leté přežití u 49,5 % (95 % CI, 34,2–64,8 %), medián celkového přežití (OS) byl 61,2 měsíců (95 % CI, 42,3–79,7 m) a medián času do progresu (TTP) byl 57,3 m (95 % CI, 29,5–84,4 m). U pacientů léčených podle výsledků in vitro MTT testu byl medián OS 85,1 m (95 % CI, 18,4–151,6 m) a 5leté přežití 57,0 % (95 % CI, 34,5–79,5 %). V souboru bez možnosti využití MTT testu byl medián OS 45,0 m (95 % CI, 9,1–80,9 m) a 5leté přežití 43,5 % (95 % CI, 21,2–65,8 %). Výsledky obou souborů nebyly statisticky rozdílné (p 0,718, p 0,652 resp).

Diskuse: Kombinace neoadjuvantní chemoterapie, resekce a adjuvantní chemoterapie je jednou z možností léčby stadia IIIA NSCLC. Dlouhodobé výsledky souboru (s mediánem sledování přes 7 let) byly velmi dobré ve srovnání s jinými literárními údaji. MTT test ukázal určité možnosti výběru adjuvantní léčby, ale jen u některých nemocných. Přes naznačený trend zlepšení přežití nebyl rozdíl mezi skupinou léčenou selektivní adjuvantní chemoterapií a skupinou léčenou standardní kombinací chemoterapie statisticky významný. Důvodem je určitě malý počet nemocných a další aspekty, podrobně rozebráné v plné verzi studie.

Práce byla podpořena grantem IGA NS-9959-3

Výsledky léčby první linie pacientů s NSCLC

Zatloukal P.

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

U většiny nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) je onemocnění zjištěno v pokročilém stadiu, a tak jen u 10–15 % nemocných je možno uplatnit chirurgickou resekci, která poskytuje největší šanci na dlouhodobé přežívání. A tak převažující podíl nemocných je odkázán na konzervativní léčbu. U lokoregionálně pokročilého onemocnění se používá kombinace chemoterapie s radioterapií, u nemocných se vzdálenými metastázami se používá systémová chemoterapie. Chemoterapie u tohoto nádoru má zpravidla jen paliativní efekt, nicméně prokazatelně prodlužuje přežívání a zlepšuje i kvalitu života.

Pro výběr chemoterapeutického režimu je všeobecně akceptováno, že má obsahovat platinový derivát (cisplatinu nebo karboplatinu) v kombinaci s jedním z následujících léků – gemcitabinem, paklitaxelem, docetaxelem, vinorelbinem nebo nověji pemetrexedem. Účinnost těchto režimů se příliš neliší. Objektivní léčebné odpovědi se dosahuje u méně než 50 % nemocných.

Účinnost chemoterapie je možno zvýšit přidáním bevacizumabu (Avastin[®]), což je protilátka proti růstovému faktoru cévního endotelu (VEGF). Přidání bevacizumabu k chemoterapeutické kombinaci karboplatina/paklitaxel v první linii vedlo v jedné studii 3. fáze klinického zkoušení k prodloužení střední doby přežití poprvé nad hranici jednoho roku – 10,3 vs 12,3 měsíce. Ve druhé studii fáze 3 u kombinace cisplatin/gemcitabin bylo prodloužení přežití statisticky nevýznamné, avšak v rameni se samotnou chemoterapií bylo dosaženo neobvykle dlouhého přežití 13,1 měsíce. Vysvětlením může být i skutečnost, že většině nemocných byly podány další linie léčby. Primární cíl studie bylo prodloužení doby přežívání do progresu a tento hlavní cíl studie byl splněn. Bevacizumab není indikován u nemocných s epidermoidním karcinomem, jinak nejsou k dispozici žádná kritéria, která by vylučovala přidání bevacizumabu k chemoterapii.

Tyrozín kinázové inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), erlotinib a gefitinib, jsou indikovány v první linii léčby jen u nemocných s aktivační mutací EGFR. U nemocných s prokázanou mutací mají v 1. linii léčby vyšší účinnost než chemoterapie.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211

Plicní nádory na ASCO, ESTRO a ESMO 2010 – cesta ze slepých uliček?

Zemanová M.

Onkologická klinika VFN a FNB, KOC, 1. LF UK Praha

Na ASCO 2010 největší pozornost vyvolala studie fáze II, ve které nový tyrosinkinázový inhibitor crizotinib prokázal u pokročilých NSCLC nádorů vykazujících fúzi onkogenů EML4-ALK významnou klinickou aktivitu s četností objektivních odpovědí 57 % a četností kontroly choroby po 8 týdnech 87 % u těžce předléčené populace. Výsledky randomizovaných studií fáze II a III s biologickou léčbou byly v řadě ostatních případů méně přesvědčivé. Například další nový TK inhibitor ARQ197, což je selektivní c-MET inhibitor, teoreticky umožňující překonat rezistenci na erlotinib, byl studován u pacientů s pokročilým NSCLC ve 2/3 linií ve studii fáze II, randomizované a placebem kontrolované, v kombinaci s erlotinibem. U subjektů hodnocení byla provedena zpětné analýza k-RAS, EGFR a MET mutací. Léčba byla dobře tolerována a prodloužila přežití bez progresu, zejména u nedlaždicové, k-RAS mutované a EGFR-wild populace, což nastoluje otázku, zda tento efekt nebyl spíše získán účinností ARQ197 samotného než jeho synergií s erlotinibem. Rameno s ARQ 197 samotným není. Jiná randomizovaná studie fáze II s PF299804, což je TK inhibitor HER-1/EGFR, HER-2 a HER-4, v druhé linii léčby NSCLC prokázala, že PF299 zlepšuje přežití bez progresu oproti erlotinibu u NSCLC rezistentních na chemoterapii, zejména u adenokarcinomů a EGFR wild plus minus k-RAS, tedy opět spíše u populace na erlotinib necitlivé. Pozornost vzbuzují také výsledky studie fáze II s ipilimumabem, plně humanizovanou protilátkou proti T-lymfocytárnímu antigenu 4, která prodloužila dobu do progresu při podávání souběžně nebo sekvencně s chemoterapií a zasluhuje dle autorů další výzkum. Naproti tomu studie fáze III u NSCLC s figitumumabem plus chemoterapie, inhibitorem IGFR, byla uzavřena předčasně, s vysokou četností toxicity v experimentálním rameni a bylo požadováno, že pro další zkoumání figitumumabu je nezbytné respektovat podskupiny pacientů s rozdílným profilem toxicity a účinnosti. Standardní chemoterapie má pozitivní výsledek ve studii fáze III, kdy karboplatina plus paklitaxel prodloužuje přežití u starších osob s pokročilým NSCLC ve srovnání se standardní monoterapií a to mění léčebný standard u osob PS0-2 starších 70 let.

ESMO konference se postupem let stává stále důstojnějším protějškem amerického setkání a letos zde zaznělo poprvé několik důležitých sdělení. Změnu standardu v 1. linii pokročilého NSCLC nesoucího aktivující mutaci EGFR z chemoterapie na TK inhibitory erlotinib/gefitinib potvrdila jednak čínská studie fáze III. porovnávající erlotinib oproti CHT karboplatina/gemcitabin u EGFR mutované populace s významným prospěchem erlotinibu a dále výsledky přežití ve studii IPASS, kde ve vysoce klinicky selektované populaci měl gefitinib prospěch u EGFR mutované skupiny. Do budoucna je však nezbytné organizačně a finančně zajistit testování maxima bioptických vzorků na přítomnost nejen EGFR mutací, ale pokud možno i dalších molekulárních prediktorů. Práce španělské skupiny dokládá možnost testování EGFR mutace ze séra jako náhradního řešení v případě nedostupnosti bioptického materiálu.

Radioterapie se v současnosti pohybuje ve směru exploze technických možností, které jsou limitovány biologickým faktem úzkého terapeutického rozmezí radioterapie a obtížností organizovat studie kombinující systémovou léčbu i radioterapii, což dokazuje negativní výsledek studie CHARTWELL, na podkladě které zůstává u inoperabilních NSCLC standardem konvenční frakcionace 2 Gy/ den. Otvírá se ovšem možnost konkurovat chirurgům u malých operabilních tumorů zásluhou stereotaktické radioterapie, která nemusí být vázána pouze na cyber-knife, ale je při zachování tolerančních dávek na zdravé tkáni realizovatelná i dobře vybavenými lineárními urychlovači (IGRT). Víze kombinace radioterapie poslední generace se systémovou léčbou byla prezentována například na sympoziu tototerapie, která umožňuje komfortní ozáření více ložisek v organismu. Zatím je na základě rozsáhlé metaanalýzy prokázáno, že konkomitantní chemoradioterapie zlepšuje 5leté přežití oproti sekvencní CHRT v absolutní hodnotě o 4 %, což relativně při zlepšení z 12 % na 16 % znamená záchranu pro každého čtvrtého pacienta navíc, a měla by se více využívat včetně správného načasování obou modalit.

Hlavním poselstvím všech tří velkých konferencí je: Nutnost přesného stagingu pro stanovení léčebné strategie – zejména v případě kurativního záměru. Důraz na paliativní léčbu, kvalitu života

a rozšiřování indikací na klinicky nepříznivé skupiny (starší pacienti, horší PS). Do budoucna je nezbytný výběr nemocných pro vhodnou terapii na podkladě molekulární selekce. Tento požadavek byl na ESMO – Highlights sympoziu formulován jako kategorický imperativ: Už nikdy nikdo nespolepracujte na studiích, ve které by nebylo povinností archivovat bioptický materiál pro analýzu molekulárních prediktorů!

Časná paliativní péče u nemocných s metastazující nemalobuněčnou plicní rakovinou

Krákorová G.

Plicní klinika FN Plzeň

WHO (2008) definuje paliativní péči jako přístup, který zlepšuje kvalitu života pacientů a jejich rodin čelících problémům spojeným s život ohrožující nemocí. Činí tak prostřednictvím prevence a odstranění utrpení pomocí časného rozpoznání, řádného zhodnocení a léčby bolesti a dalších problémů fyzických, psychosociálních a spirituálních.

Paliativní péče

- Zajišťuje odstranění bolesti a dalších obtížných příznaků
- Potvrzuje život a považuje umírání za normální proces
- Nesnaží se ani urychlit ani oddalovat smrt
- Zahrnuje v péči o pacienta psychologické a spirituální aspekty
- Nabízí podpůrný systém, který pomáhá žít pacientovi co neaktivněji až do smrti
- Nabízí podpůrný systém, který pomáhá rodinám vyrovnat se s chorobou nemocného a s úmrtím blízké osoby
- Využívá týmový přístup odpovídající potřebám pacientů a jejich rodin, včetně poradenství v případě úmrtí blízké osoby
- Zlepšuje kvalitu života a může rovněž pozitivně ovlivnit průběh onemocnění
- Je **aplikovatelná časně** v průběhu onemocnění, současně s jinou terapií zaměřenou na prodloužení života, jako je chemoterapie či radioterapie, a zahrnuje taková vyšetření, která jsou potřebná k lepšímu porozumění a vedení obtížných klinických komplikací

Nemocní st. IV nemalobuněčné plicní rakoviny (NSCLC) mají v době diagnózy často řadu potíží. Jakkoliv na jedné straně astronomicky stoupají náklady na aktivní a často neefektivní onkologickou léčbu, paliativní péče není v dostatečné míře nemocným nabízena, i v zemích s dostatečnou nabídkou takové péče a kvalitní organizací péče (1). V ČR funguje společnost paliativní medicíny, obor má vlastní atestaci, jsou publikovány odborné knihy a doporučené postupy (2, 3, 4). Obecně však přichází paliativní péče na řadu většinou až po vyčerpání aktivní onkologické léčby nebo nárazově při nezvládnutí akutních příznaků.

Recentní randomizovaná studie **Temelové a spol.** u nově diagnostikovaného metastazujícího karcinomu plic hodnotila efekt přidání časně paliativní péče ke standardní onkologické léčbě v porovnání se standardní onkologickou léčbou. Bylo zařazeno 151 nemocných, byla měřena kvalita života a psychický stav, a to v době zařazení a po 12 týdnech. Ve srovnání se standardní skupinou měla skupina s časnou paliativní léčbou lepší celkovou kvalitu života (méně symptomů), menší výskyt depresí a navíc i prodloužení přežití. **Benefit mediánu přežití 2,7 měsíce** je ekvivalentní k odpovědi, které je dosahováno standardními chemoterapeutickými režimy. Studie Temelové a spol. potvrzuje, že časně zařazení paliativní péče je součástí kvalitní, evidence-based péče o onkologicky nemocné pacienty s metastazujícím NSCLC.

Literatura:

National Consensus Project Home Page. (Přístupné 8. října 2010 z <http://www.nationalconsensusproject.org>)

Paliativní medicína. Oficiální stránky České společnosti paliativní medicíny ČLS JEP. (přístupné 8. října 2010 z <http://www.paliativnimedicina.cz>).

SLÁMA, B., SLÁMA, O., VORLÍČEK, J., MISCONIOVÁ, B. *Paliativní péče o pacienty v terminálním stádiu nemoci. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře.* Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2005. 16 s.

SLÁMA, O., KABELKA, L., VORLÍČEK, J. *Paliativní medicína pro praxi.* 1. vyd. Praha: Galén, 2007.

TEMEL, J. S., GREER, J. A., MUZIKANSKY, A. et al. *Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*, N Engl J Med 2010; 363:733–742.

Perorální vinorelbin den 1. a den 8. v kombinaci s platinovým derivátem v léčbě nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC)

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

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, Plicní oddělení Nemocnice Kladno, Plicní oddělení
Nemocnice Vítkovice, Onkologické oddělení nemocnice Liberec, Klinika nemocí plicních nemocí a TBC
LF UP a FN Olomouc, Klinika TBC a respiračních nemocí FN Ostrava-Poruba

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, vinorelbínem, 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 perorálním vinorelbínem den 1. a den 8. v kombinaci s karboplatinou nebo cisplatinou v první linii u nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic.

Soubor nemocných a metody: Nemocní s pokročilým NSCLC byli léčeni kombinací perorálního navelbinu v dávce 80 mg/m² D1 a 80 mg/m² D8 v kombinaci s karboplatinou (CBDCA) AUC 5 D1 (70,4 %) nebo cisplatinou v dávce 80 mg/m² (26,5 %) D1 každé 3 týdny. U 3,1 % nemocných byla pro nežádoucí účinky změněna cisplatina za karboplatinu. Hodnotili jsme především odpověď na léčbu a toxicitu.

Výsledky: Léčeno bylo 99 nemocných s pokročilým NSCLC: mužů (72,4 %) a 27 žen (22,68 %), medián věku byl 64 let. ECOG performance status (PS) v době zahájení léčby byl 0 u 22 nemocných, PS 1 u 68 a PS 2 u 8 pacientů. Většinou se jednalo o nemocné klinického stadia IV – 54,1 % nemocných. V klinickém stadiu III B bylo 31,6 % nemocných, v klinickém stadiu III A 12,2 % a v klinickém stadiu II B 2,0 %. Adenokarcinom byl histologicky a/nebo cytologicky potvrzen u 19,4 %, dlaždicobuněčný karcinom u 64,3 % nemocných, velkobuněčný karcinom u 3,1 % a NSCLC bez bližší specifikace u 13,3 % nemocných. Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u jednoho nemocného 1 %, částečné odpovědi (CR) u 58 (58,6 %), stabilizace onemocnění u 15 (15,1 %), u 25 (25,3 %) pacientů docházelo při léčbě k progresi a jeden nemocný pro nedostatek údajů nemohl být hodnocen. Nejvýraznější toxicity (stupeň 3–4) byly neutropenie u 19 % nemocných, leukopenie u 13 %, anémie u 5 % a trombocytopenie u 3 % nemocných. Febrilní neutropenie se vyskytla u 2 % nemocných. U pěti ze šesti pacientů (83 %), u kterých došlo k redukci dávky perorálního navelbinu, byla alespoň jedna toxicita. U 10 pacientů, u kterých došlo k eskalaci s následnou redukcí dávky, byla také alespoň jedna toxicita, v 76 % případů (13 pacientů), kdy došlo k eskalaci dávky (17 pacientů), nebyla zaznamenána toxicita. U 65 pacientů se dávka perorálního navelbinu neměnila, přestože u 43 z nich (66 %) se vyskytla minimálně jedna toxicita G2. Medián sledování souboru je k 31. 1. 2010 pouze 5 měsíců, zemřelo 12 a žije 87 pacientů.

Závěr: Léčba 99 nemocných s pokročilým NSCLC perorálním vinorelbínem v dávce 80 mg/m² D1 a D8 v kombinaci s karboplatinou AUC 5 nebo cisplatinou v dávce 80 mg/m² byla nemocnými velmi dobře tolerována, byla hodnocena jako pohodlná pro pacienty i lékaře, jako bezpečná s velmi dobrou protinádorovou účinností. Na základě předběžných výsledků se domníváme, že především kombinace s karboplatinou je vhodná pro ambulantní podání.

Literatura

1. ALTUANG, O., STEWART, D., FOSSELLA, F. et al. *Many Patients over 80 Years and Older with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Can Tolerate Chemotherapy.* J Thorac Oncol. 2007;2: 141-146
2. HIRSCH, F. R., SPREAFICO, A., NOVELLO, S. et al. *The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer.* J Thorac Oncol 2008; 3:1468-1481
3. PEŠEK, M. et al. *Bronchogenní karcinom.* Praha: Galén, 2002. 235 s.
4. SIROHI, B., ASHLEY, S., BORTIN, A. et al. *Early Response to Platinum – Based First – Line Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer May Predict Survival.* J Thorac Oncol. 2007;2:735-740
5. ZATLOUKAL, P., PETRUŽELKA, L. *Karcinom plic.* Praha: Grada, 2001. 367 s.

Srovnání chemoterapie a erlotinibu ve II. linii léčby pokročilého NSCLC**Fiala O.¹, Pešek M.¹, Krejčí J.¹, Minárik M.²**¹Klinika TRN, FN Plzeň,²Genomac International, Praha

Východisko: Mezi moderní léčebné modalitty v pneumoonkologii patří tzv. biologicky cílená léčba tyrozinkinázoovými inhibitory, které blokují aktivaci kaskády receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Erlotinib (Tarceva®) je EGFR tyrozinkinázoový inhibitor v klinické praxi běžně užívaný k léčbě pokročilého (stadium IIIB a IV) nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC).

Cíle: Předkládaná studie je zaměřena na srovnání účinnosti erlotinibu a chemoterapie ve druhé linii léčby pokročilého NSCLC.

Metodika: Analyzovali jsme data pacientů s pokročilým NSCLC, zařazených do registru Tarceva, léčených na Klinice TRN FN Plzeň. Soubor má celkem 290 pacientů. Skupina léčená ve druhé linii chemoterapií a ve třetí linii erlotinibem čítala 150 pacientů, 40 žen a 110 mužů, 79 pacientů s epidermoidním karcinomem, 59 pacientů s adenokarcinomem, 10 pacientů s nediferencovaným NSCLC a 2 pacienty s jiným typem NSCLC, 138 pacientů s pozitivní kuřáckou anamnézou a 12 nekuřáků. Skupina léčená erlotinibem čítala 140 pacientů, 43 žen a 97 mužů, 67 pacientů s epidermoidním karcinomem, 61 pacientů s adenokarcinomem, 8 pacientů s nediferencovaným NSCLC a 4 pacienty s jiným typem NSCLC, 107 pacientů s pozitivní kuřáckou anamnézou a 33 nekuřáků.

Výsledky: Dle předběžných výsledků je medián času do progresu (TTP) u pacientů léčených ve druhé linii erlotinibem 1,9 měsíců a u pacientů léčených ve druhé linii chemoterapií 2,1 měsíce. Co se týče hodnocení nejlepší léčebné odpovědi, u pacientů léčených chemoterapií bylo u 2 dosaženo CR, u 23 PR, u 51 SD, u 63 PD a u 11 nebyla hodnocena, u pacientů léčených erlotinibem bylo u 5 dosaženo CR, u 10 PR, u 55 SD, u 58 PD a u 12 nebyla hodnocena. Data v současné době podléhají statistickému zpracování, a nejsou tedy zatím dostupná ve finální podobě.

Chemoterapie jako následná léčba po erlotinibu u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem

Krejčí J.^{1,4}, Pešek M.¹, Fiala O.¹, Brůha F.¹, Mukenšabl P.², Štícha M.³

¹Klinika TRN FN Plzeň,

²Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň,

³IBA MOÚ, Brno,

⁴Klinika pneumologie a hrudní chirurgie FN Praha – Bulovka

Úvod: Nemalobuněčný plicní karcinom je nejčastější formou nádorového onemocnění v plicním lékařství, léčba je velice svízelná i z důvodů generalizace v době diagnostiky. Naším cílem bylo nejen monitorovat průběh léčby erlotinibem, ale také posoudit možnost podání chemoterapie po léčbě erlotinibem.

Výsledky: Na TRN klinice FN Plzeň bylo v letech 2005–2010 léčeno erlotinibem 333 nemocných, z toho následnou chemoterapii podstoupilo 103 nemocných.

Bliže jsme se zajímali hlavně o erlotinib ve druhé linii, neboť se jedná o největší skupinu nemocných, tj. 134 léčených. Z tohoto souboru již 55 osob nemělo žádnou další terapii (v této skupině byla nejčastěji zaznamenána progresse, PD 58,2 %, SD 27,3 %, PR 7,3 %, CR 1,8 %). Zbýlých 66 nemocných (nejlepší dosažená odpověď při léčbě erlotinibem – PD 36,4 %, SD 50 %, PR 7,6 %, CR 6,1 %) bylo následně léčeno, obvykle chemoterapií, nejlepší léčebná odpověď následné chemoterapie byla: PD 41 %, SD 35 %, PR 6 %, CD 1,5 %, ostatní nelze hodnotit. Medián celkového přežití tohoto souboru byl 12,7 měsíců od zahájení léčby erlotinibem.

Porovnali jsme také 2 skupiny nemocných, jedni (A) dostávali ve druhé linii erlotinib a poté chemoterapii, druzí (B) měli ve druhé linii chemoterapii a poté erlotinib. Při vyhodnocení se ukázalo, že medián doby do progresse od podání léčby druhé linie byl stejný (2,2 měsíce u skupiny A vs. 2,1 měsíce u skupiny B), jednoleté přežití bylo lepší ve skupině A (1 rok od podání léčby druhé linie přežilo 12,8 % nemocných, ve skupině B to bylo jen 6,3 %). Medián celkového přežití do zahájení léčby druhé linie byl stejný, 13,3 měsíce. Celkové přežití od diagnózy choroby bylo lepší u skupiny B, v souboru A byl medián 20,6 měsíců (jednoleté přežití bylo 42,6 %), v souboru B 22,8 měsíců (jednoleté přežití – 48,6 %).

Závěr: V plicní onkologii se léčba biologicky cílenými preparáty používá, nicméně po jejím selhání není již standardní pokračovat v další léčbě chemoterapeutiky. Z našich výsledků vyplývá, že léčba erlotinibem má velmi dobré výsledky při nízké toxicitě, ale hlavně i následné pokračování chemoterapií je možné a účinek léčby není nijak snížený.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ 9087

Metylační analýza NSCLC: Frekvence hypermetylačního postižení vybraných genů v závislosti na histologickém typu nádoru a kuřáckém statusu

Benešová L.¹, Minárik M.¹, Mészárosová A.¹, Pešek M.²

¹Genetická laboratoř Genomac International, Praha

²FN Plzeň, Klinika TRN

Epigenetické změny vyšetřované u nemalobuněčného karcinomu plic představují především metylace tumor supresorových genů a modifikace histonů. Tyto změny mohou mít diagnostický i prognostický význam.

Metodika a pacienti: Autoři vyšetřovali hypermetylace genů CHFR, CDH13, RARB, APC, RASSF1A, CDKN2A (p 16) a MGMT. Metylační status byl analyzován v cytologických preparátech vzorků získaných při bronchoskopickém vyšetření metodikou MLPA.

Vyšetřeny byly vzorky od pacientů s ověřenou diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic. Sledovány byly vztahy mezi přítomností metylací na uvedených genech a pohlavím, typy a stadii nádorů a kuřáckým statutem. Ke statistickému zhodnocení byly použity kontingenční tabulky, χ^2 test, Wilcoxonův nepárový test a Kruskal-Wallisův test.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 154 nemocných s diagnózou NSCLC III. – IV. stadia, kteří byli indikováni k systémové léčbě nebo k léčbě biologicky cílené. Úspěšně byl metylační stav vyšetřen u 66,6–79,6 % u jednotlivých vyšetřovaných genů. Žádný ze sledovaných genů nebyl prokazatelně metylován u 23,4 % souboru, nejčastěji metylovaným genem byl gen CDH 13 (46,6 % souboru) a geny APC a RASSF1A (33,3 a 30,7 %), nejméně často byly prokázány metylace u genů RARB (6 %), CHFR (5,9 %) a CDKN2A (p 16) (0,2 %). Častěji byly prokázány metylace genů CDH13 u žen ($p < 0,01$), u adenokarcinomů v porovnání se skvamózními karcinomy byly častěji nalezeny metylace u genu APC ($p < 0,05$) a genu CDH13 ($p < 0,001$), rovněž metylace všech genů byla častější u adenokarcinomů ($p < 0,05$). U nekuřáků byly ve srovnání s kuřáky častější metylace genu CDH 13 ($p < 0,05$) a byl prokázán trend k častějšímu výskytu metylace genu APC ($p = 0,065$).

Závěr: Autoři prokázali dobrou výtěžnost a reprodukovatelnost metody MLPA při vyšetřování metylačního statusu některých tumor supresorových genů. Prokázali i významné rozdíly v metylačním stavu těchto genů v závislosti na pohlaví nemocných, morfologických typech nádorů a na kuřáckém statusu pacientů.

Klíčová slova: epigenetika, nemalobuněčný karcinom plic, metylace, tumor supresorové geny

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NS9718-4/2008.

Pro-Gastrin-Releasing Peptide (ProGRP) u nemocných s malobuněčným karcinomem plic

Tomášková M.¹, Klabenešová I.², Babičková L.¹, Kadlec B.¹, Skříčková J.¹, Dastych M.²

¹Klinika nemocní plicních a tuberkulózy

²Oddělení klinické biochemie a hematologie Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

Úvod: Gastrin-Releasing Peptide (GRP) byl poprvé extrahován jako peptid s 27 aminokyselinami z gastrointestinálního traktu prasete. Fyziologickou funkcí GRP je stimulace uvolňování gastrinu v lidském gastrointestinálním traktu a vasodilatace v dýchacím ústrojí. U malobuněčného karcinomu plic (SCLC) byla zjištěna zvýšená exprese a uvolňování GRP, což vedlo k použití tohoto markeru v imunohistochemické klasifikaci plicních tumorů. Avšak extrakce uvolněného GRP je velmi složitý, laboratorně náročný proces nevhodný k rutinnímu použití pro velmi krátký poločas v krvi. Jeho prekurzor Pro-Gastrin-releasing Peptide (ProGRP) je stabilní a může být stanoven v séru s použitím Elisa testu na rekombinantním ProGRP.

Ve srovnání s jinými nádorovými markery, které jsou významné u plicního zhoubného nádoru jako karcinom embryonální antigen (CEA), cytokeratin (CYFRA 21-1) a neuron-specifická enoláza (NSE), bylo u ProGRP zjištěno, že je uvolňován častěji buňkami SCLC, ale že je také lepší marker ve vztahu k nádorové a orgánové specifitě.

Velká rozlišovací kapacita ProGRP je založena na faktu, že je uvolňován jen ve velmi malém množství u lidí, kteří trpí různými nenádorovými plicními chorobami a jinými zhoubnými nádory (výjimkou je medulární karcinom štítné žlázy). Navíc uvolňování ProGRP není závislé na stadiu SCLC, což podporuje jeho diagnostickou hodnotu pro časné stadium onemocnění.

ProGRP je peptid, který se fyziologicky je nachází v malé koncentraci v krvi každého člověka, proto se nejedná o tumor specifický protein. Koncentrace ProGRP je u zdravých jedinců 2–50 pg/ml. Medián je 20 pg/ml a 95. percentil činí 35 pg/ml.

Hodnota mediánu u nemocných se SCLC činí 250 pg/ml a 95. prpercentil je 11 500 pg/ml. Přes 20 % nemocných s SCLC má hodnotu ProGRP více než 10x větší, než je hodnota u benigních plicních chorob. Senzitivita ProGRP u nemocných s SCLC je 47–86 %. Hodnota ProGRP nekoreluje s klinickým stadiem SCLC, tento peptid je uvolňován se stejnou senzitivitou jak u limitovaného, tak u extenzivního stadia onemocnění, což znamená jasnou diagnostickou výhodu jako potenciálního skriningového testu.

Cíl sledování a metodika: Na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici v Brně-Bohunicích jsme provedli ve spolupráci s Oddělením klinické biochemie a hematologie vyšetření ProGRP u 117 nemocných.

Naším cílem bylo zjistit, jak se liší hodnoty ProGRP u nemocných s nenádorovým plicním onemocněním a nově diagnostikovaným, dosud neléčeným zhoubným nádorem plic. Proto náš soubor tvoří 61 (52,1 %) nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem (NSCLC), 25 (21,4 %) nemocných s malobuněčným karcinomem plic a 31 (26,5 %) nemocných s nenádorovými plicními chorobami (infekce dýchacích cest, pneumonie, CHOPN, sarkoidóza, TBC atd.)

ProGRP (GRP-Gastrin-releasing Peptide) jsme stanovovali na analyzátoru ARCHITECT i 2000 SR firmy ABBOTT. Dle doporučení firmy Abbott jsme použili vzorky plazmy.

Metoda ARCHITECT ProGRP je dvoukroková chemiluminiscenční immunoanalýza na mikročásticích využívající technologii CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) s tzv. flexibilními protokoly. Za normu byla stanovena hodnota ProGRP ze séra 37,7 pg/ml.

Výsledky: Medián hodnoty ProGRP u pacientů s nenádorovým plicním onemocněním byl 38,1 pg/ml, což je v soulase s výsledky i z jiných publikovaných prací.

Tato hodnota se také dle zkušeností z jiných pracovišť významně nelišila od mediánu hodnoty ProGRP u nemocných s NSCLC, kde činila 40,69 pg/ml, a byla tedy jen mírně zvýšená.

U nemocných s SCLC byl medián ProGRP 788 pg/ml, tedy více než 20násobek normální hodnoty. Srovnáním hodnot ProGRP (LD: 111,5 pg/ml versus ED 467 pg/ml) a NSE (LD: 41,3 ug/l versus ED: 75,1 ug/l) u nemocných s limitovaným a extenzivním stadiem SCLC jsme i my potvrdili, že hodnota ProGRP na rozdíl od hodnoty NSE není závislá na stadiu onemocnění.

Dále v této práci srovnáváme výsledky vyšetření NSE u nemocných s SCLC a NSCLC a korelaci hodnot NSE, CEA, Cyfra 21-1 u nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem.

Závěr: Na podkladě výsledků vyšetření ProGRP ze séra u 3 skupin nemocných s plicními chorobami různé etiologie jsme potvrdili vysokou senzitivitu i specifitu tohoto markeru. Jeho využití může být tam, kde není možná nebo je nejednoznačná histopatologická diagnóza. Dále nás vysoká hodnota ProGRP u nemocného s bronchogenním karcinomem může upozornit na možnost smíšeného nemalo- a malobuněčného karcinomu. Také je vhodným markerem k včasnému záchytu recidivy nebo progresu malobuněčného karcinomu.

Adenoidně cystický karcinom trachey – kazuistika

Černovská M., Vašáková M.

Pneumologická klinika 1. LF UK FTNsP, Praha

Adenoidně cystický karcinom (dále ACC), dříve označovaný jako cylindrom, je lokálně invazivní nádor vycházející nejčastěji z buněk slinných žláz. Jeho původ však může být také ze submukózy séromucinózních žláz dýchacích cest. Jedná o tumor středního věku (medián 43 let), stejně frekventní u žen i mužů. Celkově představuje cca 0,04–0,2 % plicních malignit. Po spinocelulárním karcinomem je však druhým nejčastějším maligním tumorem trachey. V oblasti respiračního traktu se ACC vyskytuje až v 90 % případů v průdušnici či hlavních bronších, pouze v 10 % pak v segmentárních bronších či na periférii plic. Jeho růst je většinou pomalý – tumor se řadí mezi low-grade malignity –, ale roste urputně a často i po mnoha letech recidivuje. Nejčastějšími klinickými příznaky jsou kašel, dušnost, stridor a hemoptýza. ACC může i metastazovat, a to i po mnoha letech, nejčastěji do regionálních LU, plic, kostí, jater, CNS, ledvin.

Z patologického hlediska je členěn do několika histologických subtypů – kribiformní, tubulární, solidní, které se odlišují různou biologickou aktivitou. Pro klinické účely je zásadní, někdy však obtížné posoudit hloubku invaze. Tumor se často šíří do přilehlých struktur, častá je lymfogenní, vaskulární a perineurální propagace

Základem terapie je kompletní radikální resekce, v některých případech s adjuvantní radioterapií. Radioterapie samotná může být efektivní u inoperabilních lézí. V případě paliativní terapie se jedná o výkony zajišťující průsvit dýchacích cest. Z hlediska dlouhodobého přežití je nejdůležitější histologický subtyp ACC (nejlepší prognóza u subtypu, kde převažují tubulární struktury), možnost provedení kompletní resekce (histologicky prokázané „čisté“ resekční okraje). 5leté přežití po kompletní resekci je cca 85 %. Pacienta je nutno doživotně dispenzarizovat vzhledem k častým recidivám a možné generalizaci i po mnoha letech.

Kazuistika: Žena, kuřačka, 36 let, přijata pro několik měsíců progredující dušnost, stridor a kašel. Dle CT hrudníku nádorový proces distální části trachey. Bronchoskopicky patrný novotvar stenózující tracheu 4 cm pod hlasivkami, v délce 5–6 cm. Tumor vychází z pars membranacea a propaguje se podslizničně. Histologicky verifikován dobře diferencovaný adenoidně cystický karcinom trachey. Dle chirurgického semináře nádorový proces inoperabilní vzhledem k délce stenózy, pacientka proto indikována k zevní aktinoterapii na oblast tumoru. Před zahájením aktinoterapie provedena laserová desobliterace nádorové stenózy. Následně proběhla radikální zevní aktinoterapie dávkou 7000 cGy/35 fr. Kontrolní bronchoskopické vyšetření za 4 měsíce po ukončení aktinoterapie se závěrem: Trvá regrese nádorové infiltrace v trachee, patrna pouze mírná prominence na karině, histologicky bez jednoznačného invazivního nádoru.

Liposarkom mediastina

Kultán J., Bolebruchová J., Jakubec P., Kolek V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

Sarkomy jsou zhoubné nádory pojivové, krvetvorné a lymfatické tkáně či svalu. Patří mezi vzácnější nádory, s obecně nepříznivou prognózou, u dospělých představují asi 2 % všech malignit.

Liposarkom je 2. nejčastější sarkom měkkých tkání, představuje 16–18 % všech zhoubných nádorů měkkých tkání (< 1% všech malignit). Typicky se vyskytuje na končetinách a v retroperitoneu. Intratorakálně bývá lokalizován vzácně, cca 2,7% případů. Nejčastěji postihuje mediastinum, méně pleuru nebo hrudní stěnu, plicní lokalizace je raritní. Je častější u osob starších 40 let, bez predominance pohlaví. Etiologie onemocnění není objasněna, za možné patogenetické faktory jsou považovány: ionizující záření (častější výskyt u osob po radioterapii), některé toxické látky, genetické mutace a dále maligní zvrat plicního lipomu nebo azbestózy. Klinicky se projevuje bolestmi na hrudi, dušností, suchým, dráždivým kašlem nebo příznaky z útlaku okolních struktur. Liposarkom nejčastěji metastazuje do plic, na pleuru, do regionálních lymfatických uzlin, jater, kostí, nadledvin a ledvin. Podle histologického nálezu se liposarkom dělí na dobře diferencovaný, nediferencovaný, myxoidní, kulatobuněčný, pleomorfní, smíšený a nespecifikovaný. Histologický typ koreluje s jeho biologickým chováním a prognózou. Základem léčby je resekce nádoru a regionálních lymfatických uzlin. U inoperabilních tumorů je doporučován debulking. Radioterapie a chemoterapie je základem léčby u rekurentních a inoperabilních liposarkomů. Adjuvantní radioterapie a chemoterapie má význam u dobře diferencovaných liposarkomů. Prognóza primárních intratorakálních liposarkomů je obecně nepříznivá a léčba svízelná. Nádor často relabuje i po radikálním chirurgickém výkonu.

Náš poster představuje kazuistiku 56letého muže s chronickým, suchým, dráždivým kašlem, s minimálními bolestmi na hrudi. Na naší klinice byl vyšetřován pro nález rozšíření mediastina na skiagramu hrudníku. Na PET/CT byl popsán rozsáhlý tumor s nehomogenní akumulací FDG, velikosti 128 x 72 x 98 mm, na CT měla část ložiska denzitu kalcifikační, část tukovou a část měkkotkáňovou. Dále byla popsána chabě akumulující měkkotkáňová ložiska pod pravým plicním hilem celkové velikosti 70 x 35 x 55 mm. Definitivní histologie byla stanovena po chirurgické extirpaci, která byla indikována i přes rozsáhlý nález tumoru, a pacient musel podstoupit i druhou dokončující operaci. Kontrolní PET/CT po druhé operaci bylo negativní stran nálezů reziduí nebo rekurence onemocnění. V současné době probíhá adjuvantní léčba.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS 9959-3

SYMPOZIUM

Eli Lilly

Alimta v nových trendech léčby NSCLC

Zatloukal P.

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

Výsledky léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) jsou neuspokojivé. Určitý pokrok v léčbě přineslo zavedení platinových derivátů v 80. letech minulého století, kdy se prodloužil medián přežívání nemocných z 3–4 měsíců na zhruba 6 měsíců. Zavedení cytostatik 3. generace v 90. letech dále prodloužilo medián přežívání na 8–10 měsíců.

Proto se hledají nové léky a nové léčebné strategie s vyšší účinností a menší toxicitou. Jedním z takových léků je nový antifolát pemetrexed (Alimta®). Na experimentálních modelech i v klinických studiích fáze I prokázal protinádorovou účinnost u solidních nádorů včetně NSCLC a mezoteliomu. Při současném podávání suplementace vitaminy (kyselinou listovou a vitaminem B₁₂) má velmi příznivý profil toxicity. Vedlejší účinky jsou nezávažné, hlavním typem toxicity je hematologická a GIT toxicita. V druhé fázi klinického zkoušení byla prokázána objektivní protinádorová účinnost u nemocných s NSCLC v monoterapii i v kombinaci s platinovými deriváty. Ve studii III. fáze klinického zkoušení srovnávající ve druhé linii pemetrexed s docetaxelem byla u nemocných s NSCLC zjištěna stejná účinnost při významně nižším výskytu vedlejších účinků chemoterapie.

U nemocných s NSCLC v první linii léčby byl ve velké studii III. fáze klinického zkoušení srovnáván režim pemetrexed/cisplatina s kombinací gemcitabin/cisplatina a v podskupině nemocných s neskvamózním histologickým typem byla zjištěna vyšší účinnost s delším přežíváním.

V posledních letech byl prokázán profit udržovací léčby. Na výročním kongresu ASCO 2009 byly publikovány výsledky studie fáze III s udržovací léčbou pemetrexedem po první linii chemoterapie. Bylo prokázáno významné prodloužení celkového přežívání i přežívání do progresu u neskvamózního typu NSCLC.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211

Registr ALIMTA – nemalobuněčný karcinomu plic (NSCLC) a maligní pleurální mezoteliom (MPM)

Skříčková J., Kolek V., Grygárková Y., Pešek M., Zatloukal P., Salajka F., Hrnčiarik M., Koubková L., Krejčí J., Tomíšková M., Havel L., Skalová B., Roubec J., Čoupková H., Špelda S., Sixtová D., Zemanová M. Štícha M.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF MU a FN Brno

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc

Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň

Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka

Plicní klinika FN Hradec Králové

Onkologická klinika VFN Praha

MOÚ Brno

Plicní klinika Thomayerova nemocnice Praha

Plicní Klinika FN Motol

Klinika TBC a respiračních nemocí FN Ostrava

Institut biostatistiky a analýzy MU

Úvod: Pemetrexed je antifolát působící najednou na více enzymatických cílů („multitargeted antifolate“), který inhibuje syntézu jak purinů tak pyrimidinů a je účinný v řady solidních nádorů. Podávání pemetrexedu je pohodlné – aplikuje se v desetiminutové infuzi každých 21 dní. Léčba pemetrexedem se vyznačuje přijatelnou úrovní toxicity, a to zvláště tehdy, pokud je zároveň aplikována vitaminová suplementace kyselinou listovou a vitamínem B12. Podávání vitaminové suplementace, jak ukazují výsledky klinických studií, neovlivňuje účinnost pemetrexedu, ale výrazně snižuje jeho toxicitu.

Pemetrexed demonstroval svoji účinnost v monoterapii u pokročilého NSCLC, a to jak v léčbě první, tak druhé linie. V randomizované komparativní studii fáze III bylo prokázáno, že pemetrexed je stejně tak účinný jako docetaxel v léčbě druhé linie u NSCLC v parametrech celkového přežití, stabilizace onemocnění, času do progresu a četnosti objektivních odpovědí nádoru (Hanna a kol, JCO 2004). Explorativní analýzy uvedené studie fáze III, které se zaměřovaly na toxicitu léčby ukázaly, že pacienti léčení pemetrexedem stráví méně času pociťující vyšší stupně toxicity než pacienti léčení docetaxelem (Bhalla a kol, WCLC 2005). Také střední doba bez toxicity stupně 3 a 4 je u pemetrexedu významně delší než u docetaxelu (Pujol a kol., ESMO 2004).

Přípravek Alimta je od roku 2008 v České republice registrován a kategorizován pro podávání v centrech pro léčbu 2. linie NSCLC a v kombinaci s platinovým derivátem pro léčbu neresekabilního maligního pleurálního mezoteliomu bez předchozí chemoterapie. V nedávno prezentované mezinárodní studii fáze III byl pemetrexed podáván do progresu onemocnění v monoterapii jako udržovací terapie bezprostředně po 4 cyklech standardní chemoterapie. Ve studii se podařilo prokázat, že pemetrexed jako udržovací terapie následující po standardní chemoterapii 1. linie léčby nemalobuněčného karcinomu plic prodlužuje významně celkové přežívání nemocných (13,4 versus 10,6 měsíce). Studie navíc potvrdila, že z léčby mají největší zisk nemocní s neskvamózními formami nádoru NSCLC (15,5 versus 10,3 měsíce). Od 1. 10. 2010 je pemetrexed (Alimta) v ČR registrován a kategorizován i pro 1. linii léčby a to pro nemocné s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem. V České republice vzhledem k náročnosti léčby jsou data o léčených Alimtou shromažďována v Registru ALIMTA. Tento registr je společným projektem České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz MU.

Soubor nemocných NSCLC a MPM (Registr ALIMTA)

V České republice je v registru ALIMTA zadáno 458 nemocných s NSCLC a s úplným záznamem. Nemocní byli léčeni v 10 centrech ČR. Medián věku této skupiny nemocných byl 62 let. (28–82 let). Preparát byl podán u 171 (37,3 %) žen a 287 (62,7 %) mužů. Převládali kuřáci 198 (43,2 %) a bývalí kuřáci 153 (33,4 %). Nejvíce nemocných bylo s adenokarcinomem – 276 (60,3 %). Nemocných s velkobuněčným karcinomem bylo 19 (4,1 %). U většiny nemocných byl stav výkonnosti hodnocen jako PS 1 (72,3 %). Nejvíce nemocných bylo léčeno ve 2. linii, a to 197 nemocných.

Nemocných s MPM a úplným záznamem bylo k 31. 8. 2010 v 9 centrech ČR léčeno 65. Medián věku byl 61 let (28–84), žen 22 a mužů 43. Převažovali kuřáci – 21 – a bývalí kuřáci 21. U většiny nemocných byl stav výkonnosti hodnocen jako PS 1, a to u 45. U 25 nemocných byla zjištěna expozice azbestu. Nejčastějšími stadii bylo stadium III (30,8 %) a IV (35,4 %). U 65 nemocných byla Alimta podávána v kombinaci s platinovým derivátem (cisplatina – 51 a karboplatina 10).

Výsledky NSCLC a MPM (Registr ALIMTA)

Nejčastějšími nežádoucími účinky u nemocných s NSCLC byly leukocytopenie, neutropenie, anémie (11,6 %, 9,8 %, 6,6 %). U nemocných léčených pro MPM bylo zastoupení nežádoucích účinků následující – leukocytopenie 13,8 %, neutropenie 12,3 %, trombocytopenie 10,8 %. U nemocných s NSCLC byl dosaženo CR u 6 (1,3 %) nemocných, PR u 52 (11,4 %), SD 177 (38,6 %) a PD 160 (34,9 %). U 63 nemocných nebyl dostatek údajů k hodnocení odpovědi. V případě MPM bylo dosaženo CR u 1,5 %, PR u 30,8 %, SD u 43,1 % a PD u 12,3 %. U 8 nemocných nemohla být odpověď hodnocena. U nemocných s NSCLC bylo dosaženo mediánu přežití (95 % IS) 10,1 (8,6; 11,6) měsíce a u nemocných s MPM 13,4 měsíce (9,7; 17,2). Podrobný rozbor výsledků bude prezentován během Pneumoonkologických dnů.

Závěr NSCLC a MPM (Registr ALIMTA)

V obou skupinách nemocných (NSCLC, MPM) zařazených v Registru ALIMTA bylo léčbou pemetrexedem v monoterapii (NSCLC) a v kombinaci s platinovým derivátem (MPM) dosaženo výsledků, které jsou srovnatelné s literárními údaji.

Použitá literatura:

1. SIROHI, B., ASHLEY, S., BORTIN, A. et al. *Early Response to Platinum – Based First – Line Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer May Predict Survival.* J Thorac Oncol. 2007;2:735-740
2. SCULIER, J., PAND MORO-SIBILOT, D. *First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer.* Eur Respir J 2009; 33:915–930
3. BELANI, C. P., BRODOWICZ, T., CIULEAU, 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.* J Clin Oncol 2009; 27 (suppl): 18s

SYMPOZIUM

Roche

Účinnost Tarcevy u pacientů s aktivační mutací EGFR

Koubková L.

Pneumologická klinika FN Motol Praha

U nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem jsou velice často pozorovány somatické mutace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR). Klinicky významné jsou „aktivační“ mutace tyrosinkinázové domény, a to delece v exonu 19 nebo bodová mutaci v exonu 21. Obě tyto mutace výrazným způsobem zvyšují citlivost nádorové buňky k inhibitorům tyrosinkinázy EGFR. Tyto mutace jsou nejčastěji detekovány v buňkách adenokarcinomu a u nekuřáků.

O vysoké účinnosti inhibitorů tyrosinkinázy u nemocných s mutací genu EGFR svědčí například metaanalýza dat studií fáze II: při léčbě Tarcevou bylo dosaženo střední doby přežití bez progresse 13,2 měsíce, při léčbě gefitinibem (Iressa) 9,8 měsíce, ale při léčbě chemoterapií to bylo jen 5,9 měsíce.

Španělská studie hodnotila u evropské populace možnost rutinního vyšetřování stavu EGFR. Bylo vyšetřeno 2 105 vzorků nádoru, mutace EGFR nalezeny u 350 (16,6 %). Převažovali nemocní s vyšší pravděpodobností přítomnosti mutace (ženy, nekuřáci, adenokarcinom), odhaduje se, že v neselektované evropské populaci jsou mutace přítomny asi u 10 % nemocných. V této studii bylo 217 nemocných léčeno Tarcevou (48 % ve ≥ 2 . linii) a bylo u nich dosaženo středního přežití bez progresse 14 měsíců a celkového přežití 27 měsíců, což je nejdelší dosud publikovaná doba přežití nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem.

Význam mutace EGFR byl hodnocen rovněž ve studii SATURN. Poměr rizik progresse či úmrtí (PFS) při porovnání erlotinibu oproti placebu v relativně malé podskupině nemocných s mutací EGFR ($n = 49$; 11 % nemocných, u nichž bylo provedeno vyšetření) dosáhl velice nízké hodnoty $HR = 0,10$, $p < 0,0001$.

Na konferenci ESMO 2010 byla prezentována data studie OPTIMAL, která u nemocných s mutací EGFR přímo porovnávala erlotinib proti standardnímu režimu gemcitabin + karboplatina v první linii léčby. Střední doba přežití bez progresse dosáhla v rameni s Tarcevou 13,1 měsíce oproti 4,6 měsíce v rameni s chemoterapií ($HR 0,16$, $p < 0,0001$). Vysoká účinnost Tarcevy byla prokázána ve všech hodnocených podskupinách, včetně kuřáků, nemocných starších, nemocných s PS2 nebo pacientů s non-adenokarcinomy. Doba celkového přežití dosud nebyla hodnocena.

U nemocných s mutací EGFR je při léčbě Tarcevou v první linii dosahováno dosud nejdelšího pozorovaného přežití bez progresse, Tarceva se tedy nepochybně stane standardem léčby první linie u této podskupiny nemocných. U nemocných bez mutace EGFR bude i nadále standardem v udržovací léčbě první linie nebo v dalších liniích léčby.

Avastin v léčbě NSCLC – update výsledků**Roubec J.**

Klinika TBC a respiračních nemocí, Ostrava-Poruba

Avastin (bevacizumab) významně mění cévní řečiště nádoru a brání jeho dalšímu rozvoji. Výsledkem změn na cévách je vyšší účinnost souběžně podávané chemoterapie. Současně se snižuje schopnost nádorových buněk pronikat do cév a vytvářet metastázy. Výsledkem léčby Avastinem je významné zvýšení četnosti odpovědí a prodloužení doby přežití bez progresu a/nebo celkového přežití. U čtyř typů nádorového onemocnění je již léčba Avastinem registrována, u dalších typů nádoru jsou známy pozitivní výsledky studií fáze III.

K léčbě NSCLC (jiného histologického typu než s predominancí dlaždicobuněčné složky) byl Avastin registrován již v roce 2007, lze jej kombinovat s jakýmkoli platinovým režimem chemoterapie. Od března 2010 SÚKL stanovil i úhradu, takže Avastin můžeme konečně používat i v praxi, byť, jak se zdá, ochota zdravotních pojišťoven léčbu skutečně hradit je minimální.

Registrace Avastinu pro léčbu NSCLC je podložena především výsledky studie E4599, v níž byla u nemocných s pokročilým NSCLC poprvé prolomena hranice 1 roku střední doby přežití (12,3 měsíce). V podskupině nemocných s adenokarcinomem pak střední doba přežití činila dokonce 14,2 měsíce, což znamenalo prodloužení o 3,9 měsíce ve srovnání se samotnou chemoterapií.

Účinnost Avastinu v léčbě NSCLC byla pak potvrzena rozsáhlou studií fáze IV (SAiL), do které bylo zařazeno více než 2000 nemocných. V této studii bylo dosaženo středního přežití 14,6 měsíce v celé populaci nemocných bez ohledu na histologický typ nádoru. Výsledky byly podobné u nemocných léčených dubletem s cisplatinou (14,7 měsíce) nebo s karboplatinou (14,3 měsíce).

Ve všech studiích byl Avastin podáván až do progresu. V případě NSCLC léčba bevacizumabem pokračuje jako udržovací léčba i po ukončení 4–6 cyklů chemoterapie. Význam pokračujícího podávání Avastinu byl potvrzen v randomizované studii u nemocných s karcinomem vaječníků, kde v jednom rameni byl Avastin podáván jen souběžně s 6 cykly chemoterapie, v dalším pak léčba po ukončení chemoterapie pokračovala a pouze v tomto rameni bylo dosaženo významného prodloužení přežití bez progresu oproti rameni s chemoterapií a placebem. Ve studii SAiL bylo nyní provedeno zhodnocení podskupiny nemocných, kteří po ukončení chemoterapie pokračovali v léčbě Avastinem. Celkem se jednalo o více než 60 % nemocných zařazených do studie a bylo u nich dosaženo střední doby přežití 18,8 měsíce.

Všechny studie prokazují, že léčba Avastinem je bezpečná, k hlavním nežádoucím účinkům patří snadno zvládnutelná hypertenze, proteinurie či drobné krvácení. Případy závažného krvácení či perforace střeva jsou výjimečné. Léčba je bezpečná i u nemocných s léčenými metastázami v CNS, u nemocných léčených antikoagulancii a u starších nemocných.

Pokročilý NSCLC i nadále zůstává onemocněním nevléčitelným, avšak moderní léčbou bylo u vybraných skupin nemocných dosaženo prodloužení přežití z 8–10 měsíců při léčbě samotnou chemoterapií první linie až k dvojnásobným hodnotám. Takového pokroku nebylo dosaženo u žádného jiného onemocnění v tak krátkém časovém období. Lze si tedy jen přát, abychem tuto léčbu mohli běžně nabízet i našim nemocným bez obavy, že nebude pojišťovnou uhrazena.

Tarceva v udržovací léčbě NSCLC

Salajka F.

Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Lokálně pokročilý nebo metastatický nemalobuněčný karcinom plic je inkurabilní onemocnění. Střední přežití nemocných při léčbě standardním režimem chemoterapie první linie se pohybuje kolem hodnoty 10 měsíců. Standardem je dnes podání 4–6 cyklů chemoterapeutického dubletu s platinovým derivátem, pokud je dosaženo odpovědi, je léčba přerušena a případně pokračuje 2. linií až při progresi nemoci. Asi u poloviny nemocných však léčba druhé linie již není možná. Možností, jak situaci zlepšit, je podat 4–6 cyklů standardního dubletu, avšak léčbu neukončovat, ale dosažený výsledek co nejdéle udržet (nebo i dále zlepšit) okamžitým podáváním méně toxického léku. Pro takovou léčbu se používá označení léčba udržovací (maintenance therapy).

Ve studii SATURN byla hodnocena udržovací léčba erlotinibem (ve srovnání s placebem) u nemocných, u kterých po 4 cyklech standardní chemoterapie s platinou nedošlo k progresi. Do této studie byli zařazeni nemocní jak s nedlaždicobuněčným, tak dlaždicobuněčným karcinomem plic, který je prognosticky méně příznivý. Bylo dosaženo statisticky významného prodloužení přežití (poměr rizik = HR 0,81). Při analýze podskupin byl efekt erlotinibu prokázán především v podskupině nemocných, u kterých byla indukční chemoterapií navozena stabilizace onemocnění. V této podskupině nemocných bylo střední přežití prodlouženo z 9,6 měsíce na 11,9 měsíce.

Ve studii SATURN byly prospektivně centrálně vyšetřovány bioptické vzorky nádoru a hodnocen prognostický (vliv na celkový výsledek) a prediktivní (vliv na účinnost erlotinibu) význam jednotlivých biomarkerů i klinických charakteristik. Nebyla však nalezena žádná podskupina, u které by léčba erlotinibem nevedla ke zlepšení přežití bez progresu a/nebo celkového přežití ve srovnání s placebem. Je tomu tak i u nemocných s mutací KRAS (HR pro přežití bez progresu 0,77) nebo negativitou EGFR, ať již při hodnocení IHC (HR 0,77) nebo FISH (HR 0,81), nebo při „divokém“ typu genu EGFR (HR 0,78).

Studie SATURN potvrdila bezpečnost erlotinibu, nejčastějšími nežádoucími příhodami byly kožní toxicita (v 9 % stupně ≥ 3) a průjem (2 % stupně ≥ 3).

Výsledky studie SATURN vedly k registraci erlotinibu „v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou“.

Kožní nežádoucí účinky léčby erlotinibem u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem

Říčař J.¹, Krejčí J.¹, Cetkovská P.¹, Pizinger K.¹, Pešek M.²

¹FN Plzeň, Kožní klinika

²FN Plzeň, Klinika TRN

Úvod: Erlotinib (Tarceva[®]) je perorální inhibitor tyrozinkinázy s nízkou molekulovou hmotností, který se váže na vnitrobuněčnou doménu EGFR receptoru. Při léčbě dochází často ke vzniku kožních nežádoucích účinků. Erlotinib je schválen k terapii nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby.

Cíl: Cílem studie je sledovat výskyt, charakter, odpověď na léčbu a souvislost s mutacemi genů u kožních změn po léčbě erlotinibem u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. Po zhodnocení výsledků navrhnout léčebné schéma u kožních nálezů.

Metodika: Od roku 2006 ve spolupráci s klinikou TRN FN Plzeň sledujeme pacienty léčené erlotinibem. U kožních změn hodnotíme období vzniku, závažnost a odpověď na dermatologickou léčbu. U podskupiny pacientů posuzujeme vliv genových mutací v tumorózní tkáni na kožní nežádoucí reakce a odpověď na onkologickou terapii.

Výsledky: Prezentujeme výsledky souboru pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic. Byl zjištěn výskyt papulopustulózního exantému, pruritu, xerózy, paronychií a alopecie. Byla potvrzena úspěšnost celkově podávaných tetracyclinů a redukce dávky erlotinibu v léčbě kožních změn. Prokázali jsme vliv přítomnosti některých genových mutací na výskyt a závažnost kožních změn a odpověď na onkologickou léčbu.

Závěr: Kožní nežádoucí účinky u tyrozinkinázových inhibitorů jsou časté a mají velký dopad na kvalitu života pacientů. Rozsáhlé kožní změny mohou vést až k ukončení protinádorové léčby. Včasná diagnóza a vhodná léčba těchto kožních reakcí umožňují pokračovat v onkologické terapii a mohou tak zlepšit prognózu pacientů.

Registru TARCEVA a AVASTIN – nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Skřížková J., Pešek M., Zatloukal P., Kolek V., Salajka F., Koubková L., Krejčí J., Tomíšková M., Grygárková Y., Havel L., Hrnčiarik M., Skalová B., Štícha M.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF MU

Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň

Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka

Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc

Plicní klinika FN Hradec Králové

Institut biostatistiky a analýzy LF a PFF MU

Úvod: Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) či generalizovaným onemocněním není uspokojivá, a to i přes pokroky, kterých bylo v posledních 20 letech dosaženo. Medián přežití těchto nemocných, jichž je v době stanovení diagnózy více než 50 %, obvykle nepřesahuje 9–10 měsíců. Základem chemoterapeutických režimů pro klinická stadia IIIB a IV jsou 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 jsou v posledním desetiletí vynaládány nemalé prostředky farmaceutického výzkumu na léčbu biologickou, která je nazývána také léčba cílená (targeted). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se v případě léčby biologické jedná o přístup na subcelulární úrovni. Proto bývá tato léčba označována jako intracelulární nebo molekulární chemoterapie. Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu. Studovaných pochodů a struktur uvnitř buňky je řada. V současnosti je nejvíce znalostí o přípravcích, které ovlivňují receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) a receptor 2 pro vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor receptor-2 – VEGFR-2).

Erlotinib (Tarceva) – nízkomolekulární syntetický připravený anilinochinazolinový derivát. Silně inhibuje intracelulární fosforylaci HER1/EGFR receptoru, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk, má rovněž výrazné antiproliferační účinky, je účinný po perorálním podání a optimální dávkování u NSCLC je 150 mg denně. Účinnost a bezpečnost erlotinibu u NSCLC byla potvrzena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. U většiny pacientů byl pozorován prospěšný vliv léčby erlotinibem na dobu přežití. Dalšími subanalýzami skupin nemocných s určitými charakteristikami bylo prokázáno, že z léčby erlotinibem měly prospěch všechny léčené skupiny. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených erlotinibem byly vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Stupeň závažnosti byl u většiny těchto nežádoucích účinků 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 %, resp. 6 % pacientů léčených erlotinibem a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 %, resp. 1 % pacientů. Erlotinib (Tarceva) je v současnosti jediným inhibitorem tyrozinkinázy 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 fizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. V naší práci shrnujeme výsledky léčby 1 464 nemocných především s pokročilým NSCLC.

Angiogeneze je nezbytná pro normální růst a vývoj člověka. Jedná se o složitý proces vzniku

nových cév, zabezpečující dostatečné zásobování buněk a tkání kyslíkem a živinami, který je řízen celou řadou faktorů, jejichž interakce a rovnováha jsou nezbytné k normální funkci organismu. Porucha angiogeneze je nezbytným předpokladem růstu a metastazování zhoubných nádorů. Růstový faktor VEGF, produkovaný rozličnými typy buněk, který působí především na cévní endotelové buňky, zprostředkovává účinek dalších faktorů na proliferaci endotelových buněk, jejich přežití, migraci a má centrální úlohu v řízení angiogeneze. Aktivita VEGF je dána jeho vazbou na povrchové buněčné receptory, zejména VEGF-receptor-2, která aktivuje nitrobuněčnou signální kaskádu, na jejímž konci jsou komplexní molekulární změny.

Inhibice VEGF má význam v protinádorové léčbě. **Léčba zaměřená proti VEGF** může mít tři klíčové mechanismy účinku: regresi stávající mikroskopické cévní sítě, normalizaci přežívajících zralých cév a inhibici růstu nových cév. **Regrese stávající cévní sítě** vede k zlepšení odpovědi na léčbu vlivem chemoterapie a radioterapie. **Normalizace cévní sítě** vede k redukci intersticiálního tlaku, zlepšené oxygenii, a lepšímu průniku systémové protinádorové léčby do nádoru, a tím může zvýšit účinek této léčby. **Inhibice neovaskularizace** podporuje inhibici růstu nádoru a udržuje onemocnění ve stabilizovaném stavu, což vede k prodloužení celkového přežití i doby přežití bez progresu nádoru. Anti-VEGF léčba má tedy časný i pokračující účinek. **Regrese stávající cévní sítě a její normalizace mohou přispět ke zlepšení četnosti odpovědi.** Pokračující inhibice VEGF prodlužuje stabilizaci onemocnění, což je racionálním podkladem pro pokračování léčby až do progresu. Tak může být maximalizován inhibiční účinek na růst a metastazování nádoru.

Bevacizumab (Avastin) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF, připravená technologií DNA v ovariálních buňkách čínských křečků. Bevacizumab se váže na protein – vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) – a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory na povrchu endoteliálních buněk. Neutralizace biologické aktivity VEGF snižuje vaskularizaci nádorů a tím inhibuje růst nádoru.

V Evropské unii je bevacizumab (Avastin®) přidán k chemoterapeutickému režimu s platinou indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než převážně z „dlaždicových buněk“. Registrace byla provedena na základě dat z klíčových studií fáze III E4599 a AVAiL, které obě prokázaly statisticky významně vyšší účinnost bevacizumabu (Avastinu) v kombinaci chemoterapeutickým režimem s platinou.

Soubor nemocných a metodika (registř TARCEVA)

Na základě údajů z registru TARCEVA byla do 31. 8. 2010 zpracována data 1 464 nemocných, kteří byli léčeni na 11 pracovištích České republiky. Údaje o nemocných léčených erlotinibem byly zadávány na počátku retrospektivně, ale většinou jsou zadány prospektivně.

Erlotinib byl podáván perorálně v dávce 150 mg/dem do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Žen bylo 508 (34,7 %) a mužů 956 (65,3 %). Nekuřáků bylo 325 (22,6 %), stop-kuřáků 568 (38,8 %) a současných kuřáků 571 (39,0 %), medián věku byl 64 let. Hodnotili jsme odpověď na léčbu, přežití a čas do progresu. Objektivní 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 (registř TARCEVA)

Erlotinib byl podán v I. linii léčby u 14,88 % pacientů s NSCLC, ve 2. linii u 46,4 % a ve 3. linii léčby u 38,8 % nemocných.

Při zahájení léčby erlotinibem byl stav výkonnosti (ECOG) hodnocen jako PS 0 u 115 pacientů, PS 1 u 807, PS 2 u 491 a PS 3 u 44 nemocných. U většiny nemocných se jednalo o lokoregionálně pokročilé onemocnění nebo metastatické. Adenokarcinom byl potvrzen u 667 (45,6 %) nemocných, dlaždicobuněčný karcinom u 576 (39,3 %), velkobuněčný karcinom u 42 (2,9 %) a bližší neurčený NSCLC byl přítomen u 168 pacientů a adenosquamózní u 11.

Kompletní remise (CR) byla pozorována u 10 (0,7 %) pacientů, PR (částečná remise) u 107 (7,3 %), SD (stabilizace onemocnění) u 645 (44,1 %), u 393 (26,8 %) nemocných došlo k progresi a zhodnocení odpovědi nebylo možné pro nedostatek údajů u 309 (21,1 %) léčených.

Nejčastější byla kožní toxicita – u 672 (57,4%) pacientů a průjem – u 279 (23,8%) nemocných. Léčby musela být pro toxicitu stupňů 3–4 ukončena pouze u 65 (5,5%) nemocných.

Medián přežití (95% CI) byl 7,2 měsíce (6,5; 7,8), tedy lepší než ve studii BR.21, ve které byl 6,7 měsíce. Pravděpodobnost 3měsíčního přežití byla 73,4% (71,3; 75,8), pravděpodobnost 6měsíčního přežití 55,0% (52,1; 57,9) a pravděpodobnost 1ročního přežití byla 34,0% (30,8; 37,1). PFS (95% CI) byl 3,0 (2,8; 7,8) měsíce.

Rozdíly ve výsledcích léčby mezi 1., 2. a 3. linií léčby nebyly statisticky významné ($p = 0,675$). Statistický významný rozdíl byl zaznamenán mezi skupinami nemocných rozdělených podle PS (0+1 proti 2+3) ($p < 0,001$). V samotné skupině s PS 0 by zaznamenán medián přežití 15,5 měsíce. Statisticky významná byla přítomnost kožní toxicity ($p < 0,001$).

Závěry (registr TARCEVA)

V nerandomizované populaci nemocných s pokročilým NSCLC v České republice byla léčba erlotinibem (Tarcevou®) účinná a velmi dobře tolerována v 1., 2. i 3. linii léčby. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u nemocných s PS 0. Erlotinib byl účinný i u nemocných s jinou morfológickou diagnózou než adenokarcinom, byl účinný u kuřáků a u mužů. I v našem souboru bylo potvrzeno, že výrazným prognostickým faktorem je kožní toxicita.

Předpokládáme, že v době prezentace budou k dispozici i základní údaje z registru AVASTIN.

Literatura:

1. BASELGA, J. *Why the Epidermal Growth Factor Receptor? The Rationale for Cancer Therapy.* The Oncologist 2002;7(suppl 4): www.TheOncologist.com
2. <http://www.svod.cz>
3. MOLINA, J. R., DUSI, A. A, JETT, J. R. *Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer.* Chest 2006;130:1211–19.
4. RECK, M., PAWEL, J. VON, ZATLOUKAL, P. et al. *Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer.* AVAIL. J Clin Oncol 2009; 27(14): 2415.
5. SANDLER, A., GRAY, R., PERRY, M. C. et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med 2006;355:2542–550.
6. SHEPHERD, F. A., PEREIRA, J. R., CIULEANU, T. et al. *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med 2005;353:123–32.
7. ÚZIS. *Novotvary 2004 ČR. Zdravotnická statistika.* Praha: ÚZIS, 2007.

SESTERSKÁ SEKCE

Činnost onkologického stacionáře na Plicní klinice ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové

Nováková A., Prchalová E.

Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Vznik Plicní kliniky je úzce spjat s historií I. interní kliniky, která byla založena v roce 1928. Samostatná klinika tuberkulózy vojenské lékařské fakulty se sídlem v Nechanicích byla založena roku 1951. Klinika se zaměřovala na diagnostiku a léčbu tuberkulózy všech orgánů, na pracovišti byla prováděna i operativní léčba převážně komplikovaných forem TBC. V šedesátých letech se změnilo zaměření operačních výkonů, a to hlavně na resekce z důvodu karcinomů plic. V roce 1968 se tento léčebný postup přesunul pod záštitu všeobecné chirurgie. Koncem roku 1997 byla klinika přemístěna do areálu fakultní nemocnice na Pospíšilově třídě v Hradci Králové, do tzv. Ústavu hluchoněmých.

V nových rekonstruovaných prostorách byl mimo jiné založen denní stacionář nemocných s ambulantní léčbou plicních nádorů. V roce 2000 byla klinika přejmenována na Plicní kliniku Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Od roku 1998 je Plicní klinika součástí katedry interních oborů. V říjnu roku 2006 byla klinika přestěhována do definitivních prostor přímo v hlavním areálu fakultní nemocnice.

V současnosti je onkologický stacionář součástí ambulantního provozu, probíhá zde diagnostika, léčba a dispenzarizace pacientů. Péči na pracovišti zajišťuje obvykle jedna sestra a lékař. Sestra má k dispozici prostory určené k měření fyziologických funkcí, odběrům biologického materiálu, další část tvoří zázemí pro vedení dokumentace a administrativní práci. Přímou navazující místnost je určená k podávání chemoterapie, kde jsou umístěna 4 lůžka a 2 křesla. V případě, že se vyskytne nemocný s MRSA, bývá izolován na separačním boxu. Pacienti mají k dispozici noční stolek, televizi, toaletu, prostory jsou vybaveny klimatizací. Pacienti zde mohou být ve společnosti rodiny či osoby blízké. Po skončení podání chemoterapie odjíždí v doprovodu rodiny nebo sanitním vozem. Součástí stacionáře je místnost určena pro manipulaci s prádlem a odpady. Vedla stacionáře je ordinace lékaře – onkologa, kam pacienti dochází na pravidelné kontroly.

Metodika: Při první návštěvě provádí lékař rozvahu o dalším léčebném postupu. Pacientům může být doporučena chirurgická léčba nebo neoadjuvantní chemoterapie s následným chirurgickým zákrokem nebo radioterapií. Pokud je onemocnění pokročilé, je další možností paliativní chemoterapie nebo eventuální biologická léčba. Po ukončení doporučené léčby je provedeno přešetření pacienta tzv. restagin. Nadále jsou pacienti sledováni v pravidelných měsíčních intervalech.

Na onkologickém stacionáři Plicní kliniky jsou cytostatika podávána tabletovou formou nebo převážně ve formě infuzí. V tabletové formě jsou podávány např. vinorelbin, topotekan nebo etoposid. V injekční formě se aplikují léky jako např. vinorelbin, topotekan, etoposid, pemetrexed, gemcitabin, paclitaxel, docetaxel atd.

V průběhu chemoterapie pacienti docházejí na pravidelné týdenní kontroly svého zdravotního stavu. U většiny cytostatických režimů je dodržováno třítydenní schéma.

Všichni pacienti jsou edukováni o režimových opatření v době podávání chemoterapie, u pacientů je mimo jiné monitorována a léčena bolest, sledována nutrice pacienta včetně problémů v příjmu potravy, monitorována kvalita života.

Chemoterapie je podávána na základě konkrétní ordinace lékaře. Lékařská ordinace je prováděna na tiskopisu tzv. Protokolu chemoterapie. Před samotným začátkem aplikace sestra změří fyziologické funkce. Lékař pověří sestru k zavedení periferního žilního katétru a k aplikaci chemoterapie. Zhodnotí klinický stav pacienta a potvrdí Protokol chemoterapie. Od roku 2008 jsou cytostatika ředěna v centrální přípravě cytostatik. Veškerá agenda týkající se ředění probíhá za pomoci počítačového programu CATO.

Vyskyt nežádoucích účinků je zcela individuální. Obvyklý nástup potíží je 3.–4. den po aplikaci chemoterapie. Mezi typické potíže patří např. problémy v příjmu potravy, změny v krevním obraze, alopecie, neuropatie nebo problémy s vyprazdňováním.

V léčbě bronchogenního karcinomu je možno použít lék spadající do kategorie biologické terapie. Tento lék je ordinován především po již proběhlé chemoterapii, tzn. v druhé a další linii léčby. Tabletky jsou doporučeny užít ráno nalačno dvě hodiny po snídani. Pacient s biologickou terapií dochází na kontroly svého zdravotního stavu jednou měsíčně. Mezi nejčastější nežádoucí účinky této léčby patří vyrážka, průjem a nechutenství.

V průběhu a po skončení léčebného cyklu je provedeno přešetření. Pacienti jsou nadále sledováni v pravidelných intervalech.

Výsledky: Průměrný věk pacientů hospitalizovaných a léčených na Plicní klinice pro bronchogenní karcinom je 65 let. Z hlediska histologie má 30–40 % pacientů diagnostikován dlaždicobuněčný karcinom, 25–35 % adenokarcinom, 10–20 % pacientů má velkobuněčný karcinom. Malobuněčný karcinom je verifikován u 20–25 % pacientů. Mezoteliom, karcionid nebo např. thymom má diagnostikováno přibližně 5 % pacientů.

V roce 2009 bylo ošetřeno na onkologickém stacionáři 389 pacientů při 3 529 návštěvách, chemoterapie byla aplikována 172 pacientům v počtu 752 podaných chemoterapií. Během těchto podání jsme zaznamenali celkem 18 komplikací (např. alergické reakce, výrazné zvracení nebo nevolnost přímo při podávání chemoterapie nebo zhoršení syndromu horní duté žíly).

V období od 1. 1. 2010 do 30. 6. 2010 bylo na onkologickém stacionáři Plicní kliniky ošetřeno 303 pacientů během 2 056 návštěv, chemoterapie byla podána 88 pacientům prostřednictvím 330 aplikací. V první polovině roku 2010 jsme zaznamenali již 15 komplikovaných aplikací.

Další hodnocení provádíme v oblasti nutriční a kvality života pacientů.

Závěr: Pro naše pacienty se snažíme vytvořit příjemné a rodinné prostředí. Během několika málo návštěv obvykle dobře poznáme psychický stav pacienta i jeho rodinu a blízké, snažíme se je podpořit a být jim nápomocni v této náročné životní fázi.

Bronchogenní karcinom je onemocnění s infaustní prognózou, prevence je obvykle dobře známá, přesto se však stále objevují noví pacienti s touto diagnózou.

Použitá literatura:

www.fnhk.cz

www.linkos.cz

VORLÍČEK, J., ADAM, Z., ŠMARDOVÁ, L. a kol. *Chemoterapie a vy*. Praha: Pliva, 2007.

CHOCENSKÁ, E., MÓCIKOVÁ, H., DĚDEČKOVÁ, K. *Průvodce onkologickou léčbou*. Praha: Forsapi, 2009.

Podávání cytostatických léčiv v ambulantní péči

Krejčí E.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

Cytostatika jsou léky, které ničí rychle se dělící buňky tím, že poškozují informace obsažené v jádře buňky, anebo zasahují do některé fáze buněčného cyklu a tak brání buněčnému dělení. Výsledkem je zastavení růstu nebo smrt zasažených buněk. Této vlastnosti cytostatik se využívá v léčbě zhoubných nádorů. Cytostatika lze rozdělit do celé řady skupin, které se liší svým účinkem a využívají se v léčbě různých nádorových onemocnění. Při výběru cytostatické léčby je nutno zohlednit chemosenzitivitu či chemorezistenci nádoru, tedy jeho odpověď na cytostatickou léčbu. Cytostatická léčba se může používat v různých režimech, příkladem může být neoadjuvantní léčba před operací nebo léčba v několika za sebou následujících liniích, jejichž cílem je zničit nádorové buňky, které nebyly ovlivněny předchozí linií chemoterapie. Působení cytostatik je nespecifické, a proto se v určité míře projevuje také na buňkách zdravých tkání, zejména těch, u nichž je fyziologicky vyšší mitotická aktivita. To vede k řadě nežádoucích vedlejších účinků, příkladem je nevolnost a zvracení, zánět žil, renální insuficience, hyperurikémie, teratogenní účinky, leukopenie, febrilní neutropenie, trombocytopenie, alopecie, stomatitis, neurotoxicita, kardiotoxicita, anémie, hypersenzitivní reakce, hyperpigmentace a další.

Pneumoologická ambulance ve FN Olomouc je specializované pracoviště, které se zabývá léčbou a dispenzarizací plicních nádorových onemocnění. Pacienti docházejí k léčbě v přesně daných cyklech, které určuje lékař podle druhu a závažnosti onemocnění a typu léčby. Edukační činnost sestry spočívá v seznámení pacienta s chodem ambulance – stacionáře, s frekvencí léčby a způsobem podání cytostatik. Sestra seznamuje pacienta s možností projevů vedlejších účinků chemoterapie, jejich příznaků a jak na vznik takových projevů reagovat. Dbá na řádně vedenou dokumentaci o průběhu léčby. Sestra zajišťuje provedení odběrů nutných pro aplikaci chemoterapie, asistuje lékařovi při intravenózní aplikaci cytostatik, sleduje pacienta v průběhu podávání cytostatik a jakékoliv subjektivní potíže nebo objektivní změny hlásí lékařovi. Svým přístupem pozitivně ovlivňuje psychické rozpoložení pacienta a jeho vztah k léčbě maligního onemocnění, čímž pacientovi napomáhá úspěšně léčbu zvládnout.

První pomoc při extravazaci cytostatik

Čadová L., Langová A

Obsah: První pomoc při extravazaci cytostatik, rizikové faktory pro vznik extravazace, příznaky extravazace, preventivní opatření, třídění cytotoxických látek (vezikanty, iritanty, nonvezikanty), specifická a nespecifická opatření, extravazační kit.

Literatura:

MADER, R. M., FÜRST-WEGER, P. R., MADER, I., NAGLER-SEMENITZ, E., TERKOLA, R., WASSERTHEURER, S. *Extravasation of Cytotoxic Agents*. Vyd. Verlag/Sien, 2003. ISBN 3-211-83859-7

VORLÍČEK, J., ABRHÁMOVÁ, J., VORLÍČKOVÁ, H. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2006. 328 s. ISBN 80-247-1716-6

VOKURKA, M., HUGO, J. *Praktický slovník medicíny*. 4. rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 1995. 477 s. ISBN 80-85800-28-4

VOKURKA, S. et al. *Ošetřovatelské problémy a základy hemoterapie* 1. vyd. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-299-4

ISOPP Standardy bezpečné manipulace s cytotoxickými látkami; www.ebewe.com

Ošetřování onkologicky nemocných s neutropenií

Vymazalová A., Foldynová A., Fejerová D., Obrová H.

Klinika nemocí plicních a TBC, Nemocnice Brno-Bohunice

Neutropenie je snížený počet neutrofilních granulocytů v diferenciálním krevním obraze. Dělí se podle závažnosti na tři stadia.

1. stadium – **významná** => pokles neu pod $1,0 \times 10^9/l$
2. stadium – **těžká** => pokles neu pod $0,5 \times 10^9/l$
3. stadium – **kritická** => pokles neu pod $0,1 \times 10^9/l$

Nejčastějšími příčinami neutropenie je intenzivní cytostatická chemoterapie nebo aktinoterapie, kdy nástup pozorujeme již za 7–10 dnů. Neutropenie výrazně ohrožuje pacienta, a to v nejzávažnějších případech i na životě. Projevuje se infekcí, která postihuje jakoukoliv část organismu. Nejčastěji kůži a sliznici, dýchací systém a zažívací trakt. Příznaky neutropenie jsou různorodé, a je tedy nutno pečlivě sledovat celkový stav pacienta a všimnout si jakékoliv změny zdravotního stavu. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který může končit až smrtí, je septický šok. Příznaky septického šoku jsou tachykardie, hypotenze, dysfunkce orgánů, oligurie (pod 500 ml/24 hod.), hypoxemie a alterace vědomí.

Důležitá je prevence infekčních komplikací a dodržování zvýšených hygienických opatření, která jsou nejdůležitější v péči o neutropenického pacienta.

Terapie pacienta je komplexní a zahrnuje antimikrobiální terapii, včetně okamžitého zahájení empirické léčby širokospektrými ATB, hydrataci nemocného, podporu krevního oběhu a srdeční činnosti, prevenci DIC a renálního selhání.

Dekontaminace cytostatik**Čadová L., Langová A**

O bsah: Rizika kontaminace cytostatik, postup při kontaminaci, obecná opatření dle ISOPP standardů, spill kit, obsah spill kitu, dokumentace.

Literatura:

MADER, R. M., FÜRST-WEGER, P. R., MADER, I., NAGLER-SEMENITZ, E., TERKOLA, R., WASSERTHEURER, S. *Extravasation of Cytotoxic Agents* vyd. Verlag/Sien, 2003. ISBN 3-211-83859-7

VORLÍČEK, J., ABRHÁMOVÁ, J., VORLÍČKOVÁ, H. *Klinická onkologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2006. 328 s. ISBN 80-247-1716-6

VOKURKA, M., HUGO, J. *Praktický slovník medicíny*. 4. rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 1995. 477 s. ISBN 80-85800-28-4

VOKURKA, S. et al. *Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie* 1. vyd. Praha: Galén 2005. ISBN 80-7262-299-4

ISOPP Standardy bezpečné manipulace s cytotoxickými látkami; www.ebewe.com

Využití implantabilních venózních portů v onkologii

Fejervová D., Obrová H.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno-Bohunice

Implantabilní venózní porty – historie vývoje a používání je krátká, ale do budoucna se dá předpokládat rozšíření jejich indikací a používání.

Jedná se o invazivní výkon prováděný v lokální anestezii. Jsou používány jako možný a trvalý přístup do centrálního žilního systému.

Zajištění kvalitního a dlouhodobě použitelného žilního přístupu u onkologických pacientů je velmi problematické. Implantabilní venózní porty představují komfort, který tunelizované centrální intravenózní katétry neumožňují.

Na naší klinice máme v současné době v trvalé péči 5 pacientů s implantabilním venózním portem.

Indikací k implantaci i.v. portu je kromě probíhající chemoterapeutické léčby léčba bolesti, aplikace krevních derivátů, antibiotická léčba nebo dlouhodobá parenterální výživa.

Absolutní kontraindikací je bakteriémie, septický stav nebo nesnášenlivost materiálu.

Relativní kontraindikací je trombocytopenie, intolerance cizího materiálu v těle, obezita nebo sociální nepřizpůsobivost a předpokládané zanedbání péče o i.v. port.

Střední zdravotnický personál představuje v péči a pacienty s i.v. porty zcela zásadní roli.

Dokonalé zvládnutí ošetrovatelské péče snižuje výskyt a četnost komplikací.

Při každé manipulaci je bezpodmínečně nutné dodržovat aseptický přístup. Infekční komplikace a hrozící explantace může mít pro imunitně oslabeného pacienta fatální důsledky.

Součástí portu je kapsle s aplikační komůrkou a portkatétr zavedený do zvoleného cévního přístupu. Komůrka je pokryta speciální silnou membránou, která je konstruována pro 1000–3000 vpichů speciální Huberovou jehlou.

Huberova jehla se liší od běžných jehel zkosením špičky, která při průchodu membránou nevyřezává kousky materiálu a umožňuje tak zpětné zacelení punkčního otvoru v membráně.

V prezentaci je popsán pracovní postup při manipulaci s i.v. porty.

Ošetrovatelská péče o nemocné se zavedeným portem

Benediktová Z.

Klinika TBC a respiračních nemocí FN Plzeň

Úvod: Venózní port je systém, který je tvořen komůrkou s membránou a samotným katétre. Katétr je zaveden do cévy a je napojen na komůrku s membránou, která je uložena podkožně.

Metodika: Léčba pacientů s onkologickými onemocněními prodělala v posledních letech výrazný pokrok nejen po stránce medicínské, ale i po stránce ošetrovatelské péče. Onkologická léčba používá velké množství léčiv, které je možné podávat pouze nitrožilně. Tím se stala péče o porty či katérové systémy denním chlebem pro všeobecné sestry všech oborů podílejících se na léčbě a péči o onkologické pacienty.

Výsledky: Ve svém sdělení se zabývám zejména ošetrovatelskou péčí o nemocné se zavedeným portem, protože dokonale zvládnutá ošetrovatelská péče přímo ovlivňuje četnost komplikací.

Závěr: Intravenózní porty jsou ze strany pacientů velmi dobře snášeny a nabízejí větší komfort pacientům během celé léčby, zejména pokud jsou dodržovány zásady pro manipulaci s těmito katétry nejen ze strany pacienta, ale i ze strany ošetrovatelského personálu.

Portová sepse – analýza příčin a důsledků, prevence rizik

Dlouhá Z.

VFN Praha

Využití i.v portů

- 60–70 % všech pacientů

Výhody:

- ▶ možnost dlouhodobého využití (nutnost správné obsluhy)
- ▶ snadná obsluha ze strany personálu
- ▶ komfort pro pacienta

Nevýhody:

- ▶ finančně nákladné (Kč 10 000,-)

minulost

- dezinfekce konusů a uzávěrů inf. hadiček
- balení do sterilního alobalu

Efektivnost: vysoká

Manipulace: obtížná

- ▶ příprava sterilních alobalů
- ▶ sterilizace alobalů a nástrojů
- ▶ pravidelné kontroly sterilizátoru
- ▶ nepříjemné pro pacienta

Současnost:

- používání sterilních boxů se sací houbičkou v kombinaci s dezinfekčním roztokem
- používání půl roku bez komplikací

Nežádoucí událost:

- 3 nežádoucí události / 1 týden

Portové sepse

- Informace:
 - ▶ vedoucí lékař oddělení
 - ▶ staniční sestra oddělení

PROČ?

- Nedodržování doporučené manipulace?
- Používání špatné dezinfekce?
- Nedodržování doporučených časů k doplňování dezinfekce?
- Je kladena zvýšená pozornost na box při hygieně nemocného?
- Nesterilní nebo neúčinný box?

Opatření:

- svolána mimořádná provozní schůze
- pozastaveno používání sterilních boxů
- nenavrácení se k používání alobalů
- zvýšená péče o i.v. porty a o i.v. vstupy
 - ▶ dodržování zásad sterility
 - ▶ pravidelně dezinfikovat před použitím a po použití konusy i uzávěry s použitím mechanické očisty

Opatření:

- sterilní houbička z boxu zaslána na bakteriologické vyšetření – kultivace a citlivost

Výsledek:

Pozitivní nález.

Reakce personálu:

Hurá!

My ne!

Další krok:

- porovnání
 - ▶ pozitivních výsledků bakteriologického vyšetření sací houbičky

Versus:

- ▶ pozitivní výsledky hemokultur pacientů

Výsledek:

Neshodné – rozdílné

Jak dál?

- opětovné zaslání sterilního boxu na bakteriologické vyšetření po konzultaci s laboratoří
 - ▶ celé neotevřené, nepoškozené sterilní balení
 - ▶ sací houbička k vyšetření vyndána z boxu až v laboratoři

Výsledek:

- Sterilní box

Řešení:

- kontakt s firmou
 - ▶ opětovné znovuproškolení personálu
 - ▶ doporučení používat dezinfekční roztok s obsahem jódu
 - ▶ doporučeno jiné časové používání dezinfekčního roztoku (rozdíl při používání či nepoužívání i.v.

portu)

Opatření:

- Vypracování jednotného dokumentu jako 2. příloha hygienického řádu kliniky

Pracovní postup a manipulace při ošetřování žilních vstupů:

Obsah dokumentu:

1) přepojování infuzí

- ▶ rukavice nebo ruce opláchnout dezinfekcí Sterillium
- ▶ podložit sterilním čtvercem
- ▶ spoje – postřík plošnou dezinfekcí Desprej – počkat 10–15 vteřin
- ▶ při odpojování pacienta použít sterilní zátku

2) porty

- ▶ rukavice nebo ruce ošetřit dezinfekcí Sterillium
- ▶ kontroly vpichu a převazy dle potřeby – nejpozději à 2 dny
- ▶ přepích portové jehly dle potřeby, nejpozději à 7 dní
- ▶ spoje i konce infuzních setů a spojovacích hadiček – kryt dezinfekční krabičkou (viz bod č. 5)

3) kanyly

- ▶ rukavice nebo ruce ošetřit dezinfekcí Sterillium
- ▶ převazy podle potřeby – nejpozději à 2 dny
- ▶ přepích kanyly nejpozději à 4 dny

4) kontinuální infuze

- ▶ spoje infuzních setů a spojovacích hadiček kryt sterilním boxem
- ▶ (viz bod č. 5)

5) sterilní boxy

- ▶ sací houbičky dezinfikujeme roztokem Betadine (obsah jódu)
- ▶ nový box 0,4 ml = 20 kapek
- ▶ po každém použití = 2–3 kapky
- ▶ při nepoužívání 2x denně 0,2 ml = 10 kapek
- ▶ (8.00–20.00)
- ▶ výměna dezinfekční krabičky dle potřeby, nejpozději à 3 dny

Obsah dokumentu:

vše zaznamenat do sesterské dokumentace

Výsledek:

Bez portových sepsí

Účinnost: vysoká

Manipulace: jednoduchá

Spokojený pacient

Spokojený personál

Spokojený management

Kazuistika Tarceva – biologická léčba

Fejervová D., Obrová H.

Klinika nemocí plicních a TBC, Nemocnice Brno-Bohunice

Česká republika patří mezi země s vysokým výskytem i úmrtností na karcinom plic. Ročně umírá na karcinom plic v České republice více než 5 500 nemocných. 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. Hlavní příčinou, a to až z 90 %, je kouření. Silný kuřák má dvacetinásobně vyšší riziko rakoviny plic ve srovnání s nekuřákem. K dalším rizikovým faktorům patří inhalace radioaktivních prachů a plynů a chemických sloučenin. Jde například o radon, uran, arzen, chrom, nikl či azbest. Osmdesát procent karcinomů plic patří mezi takzvané nemalobuněčné nádory, které lze léčit cílenou biologickou léčbou. Nyní se v časném stadiu pacienti operují, v dalším jsou ozařováni. U pacientů, u nichž už vznikly metastázy, přichází v úvahu jen chemoterapie. Biologická léčba představuje pro pacienty nejmodernější dostupnou terapii rakoviny plic. Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích patří mezi jedno z center, kde je podání biologické léčby možné. Od roku 2007 byla tato léčba indikována u 179 pacientů. V roce 2007 bylo zařazeno 27 pacientů, v roce 2008 již bylo pacientů s léčbou erlotinibem 95 pacientů a v roce 2009 stoupl počet těchto pacientů celkově na 153 nemocných. K 28. 2. 2010 byl počet pacientů již zmiňovaných 179 nemocných. V aktivní léčbě nyní zůstává 39 nemocných. U ostatních došlo k ukončení terapie z důvodů progresse onemocnění či úmrtí pacienta.

Co je to biologická léčba

Biologická léčba je definována jako podávání látek různého složení a mechanismu účinku, které zasahují do imunitních a zánětlivých dějů provázejících vznik a vývoj léčených chorob. Tarceva (erlotinib) je vysoce účinný, perorální, vysoce specifický, reversibilní inhibitor tyrosinkinázy EGFR. Přípravek Tarceva je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Doporučená denní dávka přípravku Tarceva je 150 mg, užitá nejméně jednou hodinu před jídelm nebo dvě hodiny po jídle. Nejčastěji vyskytovanými nežádoucími účinky byly vyrážka (75 %) a průjem (50 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1–2. Středně těžká až těžká forma průjmu byla léčena např. loperamidem. V ojedinělých případech bylo nutno snížit účinnou dávku biologické léčby. Medián časového období do výskytu vyrážky je cca 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu je 12 dní.

Kazuistika pacienta léčeného erlotinibem

Muž M. Ž. *1961. Z anamnézy. Dosud se s ničím neléčil, st.p. APPE. Ženatý, žije s manželkou, pracuje jako policista. V rodině se dosud nádorové onemocnění nevyskytlo, nekuřák.

Dg. Velkobuněčný ca horního laloku pravé plíce

Dg. stanovena histologicky z mediastinoskopie 20. 5. 2008

T4N3M0, klin. st. IIIB PS1

26. 6.–17. 10. 2008 zahájena I. linie systémové chemo v rámci studie AMGEN

V průběhu léčby neutropenie gr. 4 po III. cyklu CHT ve složení paklitaxel + CBDCA AUC6 + bevacizumab
Dle CT z 10. 3. 2009 bprogrese

4. 5. 2009 zahájen II. cyklus v rámci studie VITAL ve složení docetaxel + aflibercept
Dle CT 10. 6. 2009 opět progresse

2. 7. 2009 zahájení biologické léčby erlotinibem

V průběhu léčby rash gr. 3 (viz obr. 1 a 2)

Včasný záchyt malnutrice u rizikových pacientů

Fejervová D., Obrová H.

Klinika nemocí plicních a TBC, Nemocnice Brno-Bohunice

Klinické důsledky již rozvinuté malnutrice představují pro onkologického pacienta závažný negativní faktor v jeho léčbě a celkové prognóze onemocnění. Malnutrice však nemusí nutně představovat nevyhnutelný důsledek nádorového onemocnění, pokud je riziko podvýživy včas a správně zhodnoceno a pacientovi je poskytována systematická nutriční podpora. Vzhledem k tomu, jak závažnou komplikací malnutrice představuje pro celkovou prognózu, je třeba včasný záchyt a poskytnutí nutriční podpory považovat za podstatnou součást léčby nádorového onemocnění.

Nádorová malnutrice a její záchyt

Malnutrice (podvýživa) je definována jako stav nedostatku živin důležitých pro funkci lidského těla. V praxi se s ní setkáváme poměrně velmi často. Vyskytuje se asi u 20 % pacientů při přijetí a u 40–50 % pacientů v průběhu hospitalizace, v závislosti na typu diagnózy. U onkologických pacientů zpravidla hovoříme až o 70 % nemocných. V průběhu hospitalizace se stav výživy u pacientů zpravidla ještě zhorší. Příčinou bývá jejich příprava k diagnostickým a terapeutickým výkonům, nevhodné prostředí ke stolování a jiné stravovací návyky. Často však příčinou váhového úbytku bývá i špatná komunikace mezi pacientem a zdravotnickým personálem, případně mezi jednotlivými zdravotnickými profesemi v otázkách stravování.

Nejvíce se stav výživy (nutriční stav) zhorší u pacientů, kteří měli výživový problém již při zahájení léčby. Významným faktorem malnutrice se stává i samotná léčba onkologického onemocnění, neboť prakticky veškerá protinádorová terapie může vést ke sníženému příjmu stravy a k prohloubení malnutrice.

Nádorová malnutrice má často větší prognostický význam než histologický typ nádoru nebo stadium choroby. Existuje inverzní korelace mezi stupněm nádorové kachexie a přežíváním nemocného. Již 5% ztráta hmotnosti má u velkého počtu onkologicky nemocných významný nepříznivý vliv na průměrné dlouhodobé přežívání. Pokud ztráta hmotnosti přesahuje 15 %, dochází již ke klinicky zjiřitelnému úbytku fyziologických funkcí. Při ztrátě hmotnosti převyšující 30 % je již ztráta netukové tělesné hmoty, která je nezbytná pro přežití, tak velká, že se pacient dostává do blízkosti smrti, jejíž příčinou může být nezávisle na stavu nádoru kachexie.

Z těchto důvodů je nutné najít vhodný způsob, jak tyto pacienti vyhledávat již při přijetí.

V průběhu hospitalizace jde již o zavedený standard ve většině našich nemocnic, v ambulanci péči však bylo sledování nutričního stavu rizikových pacientů dosud opomíjeno.

Jako nejvýhodnější způsob se osvědčilo vyhledávání pomocí jednoduchého dotazníku při první návštěvě v ambulanci (tzv. ambulantní nutriční screeningový dotazník). Dotazník byl vypracován tak, aby byl sice jednoduchý, ale přesto aby podával co nejpřesnější informace o momentálním nutričním stavu pacienta.

Na našem pracovišti jsme začali s vyplňováním již při odebrání anamnézy onkologického ambulantního pacienta.

Je důležité mít na zřeteli, že význam ztráty hmotnosti se týká i nemocných s obezitou.

Nutriční podpora

Po vyhodnocení rizika malnutrice se součástí péče stává snaha zabránit dalšímu zhoršování nutričního stavu pomocí nastavení vhodné nutriční podpory. Samotnému zahájení nutriční podpory musí předcházet maximální snaha o zmírnění a odstranění symptomů, které omezují příjem stravy a podílejí se na prohlubování malnutrice.

Prvním krokem je poskytnutí dietní rady, jejíž důležitou součástí je pacienta přiměřeně informovat o rizicích podvýživy, o možnosti doplnění stravy formou enterální klinické výživy pomocí sippingu.

Další možností je zmírnění malnutrice použitím enterální umělé výživy podávané tenkou nazogastričnou nebo nazoenterální sondou, perkutánní endoskopickou gastroscopií či výživovou jejunostomií.

Současně je možné nasazení farmakologické léčby nádorové anorexie a kachexie (kortikosteroidy, gestagenní hormony – megestrol acetát).

Závěr: Klinické důsledky již vyvinuté malnutrice jsou u onkologicky nemocných závažným negativním faktorem v jejich léčbě. Včasným zachycením rizikových pacientů se zvyšují jejich vyhlídky na kvalitní život a omezení nežádoucích účinků protinádorové terapie.

Onkologická onemocnění u pacientů v pokročilém věku

Horová K., Opletlová L.

Onkologická klinika, VFN Praha

Co rozumíme pojmem stáří?

- Etapa života, která není pevně ohraničená
- Příchod závisí na mnoha faktorech:
- Genetické předpoklady
- Zdravotní stav
- Fyzické a duševní schopnosti
- Správná x špatná životospráva
- Pohyb
- Kouření
- Nadměrné pití alkoholu

Jaké jsou příznaky stáří?

- Zpomalení reakcí člověka
- Zhoršení paměti a soustředění
- Horší přijímání změn a nových informací
- Zhoršení pohyblivosti a jemné motoriky
- Slábnutí zraku i sluchu
- Změny kůže
- Vysušení, vrásky
- Ztráta pružnosti a elasticity
- Pigmentové skvrny

Onemocnění ve stáří

- Onkologická onemocnění
- Karcinomy střev, prsu, plic
- Ischemické choroby srdce a dolních končetin
- Ateroskleróza
- Diabetes mellitus
- Onemocnění kloubů
- Chronická obstrukční choroba respirační
- Srdeční nedostatečnost
- Nemoci ledvin
- Stařecká demence
- Inkontinence moči

Vliv na psychiku

- Souhrn změn a chorob souvisejících se stářím zatěžuje psychiku člověka a to vyvolá i změny v chování
- Zvýrazňují se negativní vlastnosti:
- Nerudnost
- Nesnášenlivost
- Popudlivost
- Podezřívavost
- Na vytržení ze zjetého způsobu života nemocný reaguje přecitlivěle, plačtivě nebo agresivně
- Pacient má pocit osamělosti, bezradnosti a nadbytečnosti ve společnosti i v rodině
- Stává se apatickým, přestává dbát o zevnějšek a tím prohlubuje propast mezi sebou a okolím

- Důležitým mezníkem pro psychiku může být odchod do důchodu nebo ztráta partnera
- Bez vnější pomoci se pacient dostává do bludného kruhu
- Pro zdravotnické zařízení je péče o takového pacienta velmi náročná

Přístup sestry

- Sestra pečující o takové pacienty by měla být připravena a vyškolená
- Nejdůležitější vlastnosti:
 - Trpělivost
 - Vstřícnost
 - Tolerance
 - Empatie
- Starý člověk nepotřebuje přehnaný soucit ani blahosklonnost, která ho může urážet
- Naopak ocení úctu k jeho věku a zkušenostem
- Přístupy na našem pracovišti
- Umožňujeme nemocným, aby při vyšetření i pobytu v denním stacionáři mohli být s někým z rodiny
- Sestra vychází pro pacienta do čekárny, vlídně ho osloví a osobně odvede do ordinace
- Pomůže pacientovi s oblečením
- Podle situace a zdravotního stavu nabídne křeslo nebo lehátko (někteří pacienti chtějí i chodit po ordinaci)

Přístupy na našem pracovišti

- Pacienta v ordinaci vždy přivítáme. Sledujeme vyšetřování pacienta lékařem a již v průběhu připravujeme žádanky na vyšetření.
- Čitelně a podrobně vypíšeme detaily!
- Např. kdy, v kolik hodin se má dostavit k dalšímu vyšetření, protože pacient obvykle nestačí vše zaregistrovat
- Všechny požadavky na pacienta řadíme chronologicky, tzn. co dřív a co potom
- Pacienta (a případně i příbuzné) se snažíme psychicky povzbudit
- Sledujeme bolest a nepříznivé reakce pacienta (úzkost, nechutenství apod.) a snažíme se je řešit
- Podněcujeme pacienta k vhodným aktivitám (rehabilitace)
- Zdůrazňujeme pacientům vhodnost soupisu léků, které užívají, event. chtějí předepsat
- Několikrát zopakujeme všechny informace a zeptáme se na případné dotazy
- Pacientovi zvýrazníme jedno telefonní číslo, na které se může obrátit v případě nouze
- Více čísel by ho uvedlo do zmatku
- Při odchodu pomůžeme s uložením žádanek, pokud je potřeba, vytvoříme soupis vyšetření dle jednotlivých dat, s oblečením
- Pacient by měl odcházet s pocitem důvěry v nás a s přesvědčením, že mu chceme pomoci
- Starého člověka nesmíme nechat bez rozloučení a doprovodu
- Stejně tak je neetické a nevhodné setkání dvou pacientů v ordinaci

Shrnutí

- Stárání je nevyhnutelný proces, který přináší změny v organismu člověka
- Souhrn fyziologických změn a onemocnění může mít negativní vliv na psychiku
- Péče o starého pacienta vyžaduje zvýšené nároky na zdravotnický personál
- Důležité je navození důvěry, sounáležitosti a lidský přístup

Edukace pacienta u CHOPN

Šimáčková L.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc

Informovanost a edukace pacientů je stále aktuálním problémem ve zdravotnické praxi. Na informovanosti a edukaci se podílí lékař, v rámci svých kompetencí sestra. Potřebná je soustavná edukace nemocných o zásadách komplexního léčení. Při nedostatku informací a nedostatečné edukaci může dojít např. k různým psychickým reakcím ze strany pacienta, jako je strach, úzkost, nervozita, nepřiměřené chování apod. Edukací můžeme významně ovlivnit postoje a chování nemocných, jako je např. změna životního stylu, omezení kuřáckých návyků, ovlivnění stravovacích zvyklostí apod. Základním předpokladem pro dobrý výsledek edukace je spolupracující pacient. Edukace je nedílnou součástí nefarmakologické léčby CHOPN.