

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

7. 11. 2013

Předsedající: Pešek M., Votruba J.

Update klinických doporučení pro diagnostiku a léčbu pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

Koubková L.

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Ve sdělení je podán přehled nejdůležitějších aktualizací vybraných mezinárodních i domácích guidelineů a konsenzů pro oblast diagnostiky a léčby pokročilých stádií nemalobuněčného karcinomu plic, které byly vydány od konání západočeských pneumoonkologických dnů v minulém roce, a které reflektují současné trendy vývoje péče o pacienty s tímto onemocněním ve světě a u nás. Jsou diskutovány změny v aktualizovaných guidelineech NCCN v 2.2013 (leden 2013), ESMO 2012 (říjen 2012), Modrá kniha 17. vydání (srpen 2013). Update je zaměřen především na provedené změny ve formulaci doporučení, či na přidání event. odstranění některých konkrétních doporučení. Doporučení, která přetrvávají z předchozích vydání v nezměněné formě, nejsou v rámci sdělení pro omezený časový prostor diskutována.

V mezinárodních a lokálních konsenzech a doporučeních k diagnostice můžeme nadále pozorovat vývoj nových trendů především v následujících oblastech:

Stanovení histologického typu NSCLC, včetně využití imunohistochemických metod a následné vyšetření mutačního stavu EGFR u jiných než skvamocelulárních typů nádoru je již ve všech klinických doporučeních standardním postupem nezbytným pro stanovení správné léčebné strategie u pacientů s pokročilým NSCLC. Od minulého roku se též u jiných než dlaždicobuněčných NSCLC do všech doporučení pro etablovalo jako standardní postup i vyšetření ALK pozitivitu.

V současných ESMO guidelineech pro léčbu pokročilého/metastazujícího NSCLC chemoterapií 1. linie je výslovně řečeno, že cisplatina je u pacientů s neskvamózním NSCLC léčeným dvojkombinací s cytotatikem 3. generace považována za lék volby a tuto skutečnost reflektuje i aktuální schéma algoritmu léčby v posledním vydání Modré knihy. Udržovací léčba se jako léčebná možnost pro vybrané pacienty stala integrální součástí všech guidelineů. V aktuálně platném vydání ESMO guidelineů je pokračovací udržovací léčba pemetrexedem u pacientů neprogredujících po 4 cyklech prvoliniové léčby kombinací pemetrexed/cisplatina uvedena jako doporučený postup (ne pouze léčebná možnost). V poslední verzi NCCN guidelineů se nově objevuje i možnost kombinované udržovací léčby pemetrexedem a bevacizumabem u pacientů, kde byla tato kombinace použita i v rámci 1. linie léčby a celkově lze v NCCN guidelineech pozorovat příklon k mírné preferenci strategie udržovací léčby před observací. V Modré knize pak je nově uvedeno příznání úhrady pro pokračovací udržovací léčbu pemetrexedem v České republice.

V oblasti molekulárně cílené léčby je potvrzena významná úloha léčby EGFR TKIs u pacientů s aktivními mutacemi EGFR v 1. linii léčby (bez ohledu na výchozí PS). V poslední verzi NCCN guidelineů je již u pacientů s EGFR M+ doporučováno pokračování léčby EGFR TKIs i při známkách progresse onemocnění, buď v monoterapii (asymptomatická progresse) nebo v kombinaci s další léčbou (symptomatická progresse). Do guidelineů i do klinické praxe se již dostal crizotinib u ALK pozitivních NSCLC kromě USA i do Evropy, zde však zatím pouze pro druhou a následně linie léčby. Do grafického zpracování algoritmu léčby v Modré knize byly nově zařazeny i gefitinib u EGFR M+ a crizotinib u ALK+ nádorů s tím, že kvůli chybějící úhradě v dalších liniích léčby je gefitinib zmiňován jen jako možnost pro EGFR M+ pacienty do první linie léčby a úhrada crizotinibu dosud není stanovena.

Využití diagnostického ultrazvuku v plicní onkologii

Votruba J., Bartáková H., Šimovič J., Balík M.

1. klinika TRN VFN a 1. LF UK Praha

Abstrakt:

Využití ultrazvuku v plicní medicíně je v posledních letech na strmém vzestupu. V naší prezentaci budeme zabývat využitím bed-side sonografie u akutního selhání plic, využití sonografie v navigaci hrudních punkcí a pro navigaci transparietálních punkcí u periferních plicních uzlů. V další části prezentace se soustředíme na naše zkušenosti s využitím lineární endosonografie při stagingu bronchogenního karcinomu a radiálních sond pro diagnostiku periferních plicních lézí. Na souboru retrospektivních dat našich 42 pacientů (od 6/2012 do 8/2013) demonstrujeme diagnostickou výtěžnost pro SPN. Zde je radiální sonda využívána spolu s říditelným zavaděčem za skiaskopické kontroly. Všechny výše uvedené sonografické metody mají vynikající bezpečnostní charakteristiky při variabilní výtěžnosti, což bude prezentováno graficky.

Pokusíme se zdůraznit důležitost ultrazvuku pro současné pneumologické a pneumoonkologické vyšetřování.

Aktuální doporučení antiemetické léčby – MASCC/ESMO guidelines 2013**Krákorová G.**

Pneumologická a fizeologická klinika FN Plzeň

Nauzea a zvracení je z pohledu pacienta jedním z nejvíce obávaných a obtěžujících nežádoucích účinků onkologické léčby. Chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting; CINV) postihuje 70 – 80 % nemocných. CINV významně zhoršuje kvalitu života onkologických nemocných a snižuje compliance pacientů k léčbě. Může vést k minerálové dysbalanci, dehydrataci, slabosti, vyčerpání, malnutrici.

Nejnovější aktualizace doporučení antiemetické léčby MASCC/ESMO z ledna 2013 vychází z doporučení vydaných v Perugii v červnu 2009.

Antineoplastické preparáty mají různý emetogenní potenciál; standardně jsou řazeny do čtyř skupin dle rizika rozvoje zvracení, v případě, že nebyla použita profylaktická antiemetická léčba. Preparáty s vysokou emetogenitou způsobují zvracení u 90 % nemocných, se středně emetogenním potenciálem u 30 – 90 %, s nízké emetogenním pak u 10 – 30 % a s minimálním emetogenním potenciálem pak u méně než 10 % nemocných.

Emetogenita se liší nejen podle typu cytostatika, podle dávky cytostatika (např. cisplatinu, cyklofosfamid, doxorubicin) a dále i podle délky podání – delší infuze redukuje emetogenitu u cisplatinu a doxorubicinu. Stejně tak kombinovaná chemoterapie, při podání dvou a více cytostatik je více emetogenní než monoterapie, byť podaná v maximální dávce. Odlišná je emetogenita u některých preparátů, jsou-li podávány i.v. či p.o. (např. vinorelbin – minimálně emetogenní i.v., ale středně emetogenní p.o.!!!!). Emetogenní potenciál mohou mít i biologické preparáty – např. inhibitor VEGF (bevacizumab) – minimální emetogenita, či inhibitor EGFR (gefitinib, erlotinib) – minimální emetogenita.

Doporučené, aktualizované léčebné postupy umožňují klinikovi výběr optimální léčby, která vychází z názoru panelu expertů, vzniklých na podkladě recentních medicínských dat. Implementace těchto guidelines do denní praxe je pro zlepšení diagnostiky a léčby našich nemocných zásadní. Guidelines MASCC/ESMO (stejně jako NCCN i ASCO guidelines) doporučují v prevenci akutní emezy podání trojkombinaci antiemetických léků – setronů, tj. antagonistů 5HT₃ receptorů s dexametazonem a aprepitantem (antagonistou NK1-receptorů). Podle úhradové vyhlášky SÚKLu, v rozporu s mezinárodními guidelines, je aprepitant hrazen v ČR až po selhání antiemetické léčby setrony. Klinické konsekvence této restrikce budou předmětem sdělení.

Literatura:

- Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herstedt J: MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines 2013, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Přístupné z <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>, accessed October 03, aktuální přístup 29. září 2013.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, aktuální přístup 29. září 2013.
- Ethan Basch, Ann Alexis Prestrud, Paul J. Hesketh et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, Vol 29, Issue 31(November): 4189–4198.
- Krákorová G.: Antiemetika v pneumoonkologii, Lékařské listy, příloha Zdravotnických novin, Duben 2011, 5-7.

Onkologičtí pacienti a psychosomatika. Základní teze psychosomatiky.

Sociální a psychologická anamnéza nekuřáků s rakovinou plic.

Možnosti diagnostiky v medicínské praxi

Novotný P.

NEPUBLIKOVÁNO

Gefitinib v 1. linii léčby NSCLC u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR

Černovská M., Vašáková M.

Sponzorovaná přednáška společností AstraZeneca s.r.o.

NEPUBLIKOVÁNO

Denosumab v léčbě kostních metastáz plicního karcinomu**Havel L.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Bulovka

Kostní metastázy nalézáme u nemocných s karcinomem plic u 30 – 40 % případů a jsou faktorem významně zvyšujícím morbiditu a mortalitu. Jejich následkem jsou nežádoucí kostní příhody (patologická fraktura, míšní komprese, nutnost chirurgické intervence), které se vyskytují asi u 46 % nemocných, kteří nejsou léčeni skeletal-specifickou léčbou. Vzhledem k četnosti představuje metastatický kostní proces jeden z potenciálních léčebných cílů u plicní rakoviny.

Za normálních okolností je kost průběžně remodelována, což je zajištěno vyváženým stavem mezi kostní resorpcí a novotvorbou. Klíčovými regulačními prvky tohoto systému jsou:

- RANK Ligand-signální protein produkovaný osteoblasty, vazbou na RANK aktivuje osteoklasty
- RANK - receptor exprimovaný osteoklasty
- Osteoprotegerin - přirozený inhibitor RANKL brzdící osteoresorpci

Kostní metastázy jsou důsledkem dysregulace kostní homeostázy a jsou nepřímým důsledkem abnormální buněčné signalizace. Maligní buňky v kostní dřeni produkují cytokiny a růstové faktory (např. TNF, IL-1, TGFbeta). V důsledku toho se zvýší produkce RANKL osteoblasty a nadměrné aktivaci osteoblastů. Produkty kostní resorpce zpětně stimulují nádorové buňky, čímž se bludný kruh uzavírá.

Denosumab je humánní monoklonální protilátka, která se váže na RANK Ligand a tím blokuje aktivaci RANK, čímž dojde k inhibici funkce osteoklastu a blokadě kostní resorpce.

Ve srovnání s kys. zoledronovou snižoval riziko kostní příhody o 16 % a prodlužoval dobu do první příhody o cca 4 měsíce.

V subanalýze pacientů s karcinomem plic ve studii fáze III bylo u denosumabu ve srovnání s kys. zoledronovou prokázáno prodloužení celkového přežití (8.9 vs 7.7 měs., p 0.01).

Denosumab je v EU registrován v indikaci léčby kostní nádorové nemoci u dospělých pacientů se solidními nádory a pro léčbu osteoporosy u žen po menopauze.

Antiangiogenní léčba NSCLC

Havel L.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

I přes mnoho terapeutických pokroků zůstává NSCLC na předních místech úmrtnosti v souvislosti s onkologickým onemocněním. Většina pacientů je diagnostikována v pokročilém stádiu a 5leté přežití zatím nepřekročilo hranici 15%. Chemoterapie s platinovým dubletem zůstává u většiny pacientů standardem léčby. Vzhledem k její omezené účinnosti a signifikantní toxicitě nepolevuje úsilí ve výzkumu cílené léčby NSCLC. Jedním z nejvýznamnějších cílů u NSCLC představuje VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). V roce 1971 Judah Folkman prokázal závislost růstu nádoru na angiogenezi a zahájil tím vývoj anti-angiogenní léčby u různých maligních onemocnění. Signální dráha angiogeneze obsahuje kromě VEGF, Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Notch/DeltaLike Ligand-4 (DLL-4), tyrosin kinázu s Ig a EGF homologní doménou-2 (Tie2)/angiopoetin a další. Receptor VEGF dráhy se dosud jeví jako nejsilnější mediátor nádorové angiogeneze. Expres VEGF je nezávislým prognostickým faktorem u různých nádorů, včetně NSCLC. Anti-angiogenní léky jsou cílené jednak přímo na VEGF (např. bevacizumab, aflibercept) nebo na tyrozinkinázu receptoru VEGF (ramucirumab, vandetanib, sorafenib, sunitinib, nintedanib), anebo další složky této signální dráhy. Vaskulaturu narušující přípravky (VDA) jsou cílené přímo na nádorové cévy a jejich poškozením působí ischemizaci a nekrózu nádoru. Ze všech zkoumaných angiogenních přípravků je k léčbě NSCLC registrován pouze bevacizumab. Data ze 2 registračních studií, E4599 a AVAIL, a dalších studií jako INNOVATIONS, Point-Break, a SAiL prokázala, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií konzistentně zlepšuje léčebné výsledky v 1. linii léčby nedlaždicového NSCLC, bez ohledu na použitý chemoterapeutický režim. Největší prospěch z léčby bevacizumabem byl prokázán u pacientů s adenokarcinomem bez EGFR mutace, s celkovým přežitím přesahujícím 18 měsíců. Ve studii fáze III (Avaperl), dvě třetiny pacientů bez progresu po 1. linii indukční léčby bevacizumabem/cisplatinou/pemetrexedem randomizovaných do udržovací léčby bevacizumabem/pemetrexedem dosáhlo významného prodloužení PFS - 10,2 měsíců.

Bezpečnostní profil bevacizumabu je konzistentní a nežádoucí účinky jsou ve většině mírné a dobře zvladatelné. Racionální výběr pacienta, vyloučení pacientů s dlaždicovou histologií a anamnézou hemoptýzy stupně ≥ 2 , snížilo incidenci plicní hemoragie u bevacizumabem léčených

NSCLC pacientů pod 1%, tedy incidenci vyskytující se u karcinomu plic i bez použití antiangiogenní léčby.

Nové cílené léky (např. anti-EGFL7 nebo cílené na víc signálních drah současně) se jeví jako nadějně cíle v budoucí léčbě NSCLC, ať už v kombinaci s bevacizumabem nebo v monoterapii.

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

8. 11. 2013

Předsedající:

Kolek V., Krákorová G.

Havel L., Skříčková J.

Pešek M., Krákorová G.

Význam relativního množství EGFR mutovaných buněk ve studovaném preparátu pro predikci odpovědi cílené biologické léčby NSCLC

Benešová L.¹, Krajčová A.¹, Belšánová B.¹, Pešek M.², Mukenšnábl P.³, Brůha F.², Minářík M.¹.

¹Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha

²Pneumoonkologické centrum, Klinika pneumologie a fizeologie LF UK a FN Plzeň

³Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

Vyšetřování mutací v genu EGFR pro predikci odpovědi na cílenou biologickou léčbu tyrozín kinázovými inhibitory (TKI) bylo v posledních letech zařazeno jako nezbytný krok před podáváním gefitinibu (Iressa) nebo erlotinibu (Tarceva) u pokročilého adenokarcinomu plic. Důvodem je prokázaný významně vyšší profit z této léčby u pacientů s přítomností aktivační mutace genu EGFR oproti pacientům bez této aktivační mutace. Vzhledem k tomu, že celý proces od odběru a přípravy vzorku pro analýzu, přes izolaci DNA až po samotné vyšetření a konečnou interpretaci výsledků je poměrně složitý, proběhlo v České republice na toto téma od roku 2010 několik mezioborových diskuzních setkání (tzv. kulatých stolů). I přes to, že na základě těchto setkání byl postupně zformulován konsensus, definující základní body pro logistiku a metodiku těchto vyšetření, zůstává stále řada otevřených otázek. Jedním z často diskutovaných bodů je význam procentuálního zastoupení nádorové DNA v analyzovaném vzorku a výsledný vliv na odpověď na léčbu. Dosud nebyla stanovena minimální mez detekce nádorové DNA na pozadí nenádorové a tak je v tomto bodu mezi jednotlivými laboratořemi rozptýl v rozmezí jednoho až dvaceti procent, podle citlivosti používané metody.

Cílem této práce bylo na souboru 75 vzorků s mutacemi v genu EGFR od pacientů, kteří podstoupili biologickou léčbu TKI, zjistit, zda míra zastoupení mutované DNA ve vzorku má vliv na následnou léčebnou odpověď. Dalším cílem bylo na základě získaných výsledků stanovit minimální zastoupení mutované DNA detekované v běžném histologickém nebo cytologickém preparátu korelující s pozitivní odpovědí na podanou biologickou léčbu a navrhnout tak pro stávající konsilium minimální mez detekce mutované DNA ve vzorku.

Nové možnosti detekce fúzního genu EML4-ALK u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Robešová B.¹, Bajerová M.¹, Skříčková J.², Tomíšková M.², Hausnerová J.³, Lišková K.³, Dvořáková D.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU Brno

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

³Ústav patologie, FN Brno

Úvod:

Do cílené biologické léčby NSCLC byly zařazeny tyrozinkinázové inhibitory genu ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) a jeho onkogenních variant. V ČR byl první z tohoto typu léčiv, crizotinib (Xalkori), registrován v dubnu 2013 pro léčbu nemocných s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem přestavby ALK genu. Nejčastější přestavbou ALK genu u NSCLC je fúze EML4-ALK, v 80 % se jedná o variantu 1, 2 nebo 3. Fúzi EML4-ALK je možné detekovat různými metodami, ale standardní metodou je dosud metoda FISH.

Cíl:

Navrhnout metodu na bázi reverzně transkripční real time PCR pro detekci tří nejčastějších variant fúze EML4-ALK. Provést analýzu fúzního genu EML4-ALK touto metodou v kontrolní skupině pacientů NSCLC léčených ve FN Brno a srovnat výsledky s výstupy dalších laboratorních metod (FISH, end-point PCR, přímá sekvenace).

Metody:

Výchozím materiálem byly histologicky potvrzené vzorky NSCLC ve formě formalínem fixované tkáně zalité do parafrínu (FFPE) nebo cytologické nátěry. Pro izolaci RNA byl použit RNeasy FFPE Kit (Qiagen). Reverzní transkripce byla provedena pomocí SuperScript™ II Reverse Transcriptase (Invitrogen). Pro detekci varianty 1, 2 a 3 fúze EML4-ALK byla použita nově navržená metoda real time PCR s TaqMan sondami, end-point PCR a přímá sekvenace. Analýzy FISH byly provedeny pomocí Zyto Light SPEC ALK Dual Color Break Apart Probe (ZytoVision) and Zyto Light FISH-Tissue Implementation Kit (ZytoVision). Pro ověření výsledků byla použita diagnostická souprava EML4-ALK Fusion Gene Detection Kit CE IVD (Amoy Diagnostics).

Výsledky:

Zavedli jsme metodu real time PCR pro analýzu varianty 1, 2 a 3 fúzního transkriptu EML4-ALK. Sensitivita metody je 10-3 - 10-4. Metoda byla použita pro analýzu 96 pacientů NSCLC, přestavba EML4-ALK byla zachycena ve 33 případech (34 %). U všech 33 EML4-ALK pozitivních vzorků byla fúze potvrzena přímou sekvenací. U souboru 46 vzorků bylo provedeno srovnání FISH, real time PCR a end-point PCR. V tomto souboru bylo 8 FISH pozitivních vzorků, které byly dále analyzovány metodou real time PCR, end-point PCR a diagnostickou soupravou EML4-ALK Fusion Gene Detection Kit. Pozitivita EML4-ALK byla potvrzena metodou real time PCR ve 4 případech, diagnostickým kitem ve 3 případech a metodou end-point PCR u 2 vzorků.

Závěr:

Navržená metoda reverzně transkripční real time PCR pro detekci tří nejčtenějších variant fúze EML4-ALK je vysoce sensitivní, časově i finančně dostupná. Námi zjištěná frekvence výskytu fúzního genu je vzhledem k citlivosti použité metody vysoká. Vzájemná shoda mezi výsledky použitých metod nebyla zjištěna ve všech případech. Tyto difference mohou být způsobeny rozdílnou citlivostí metod, variabilitou vyšetřovaného materiálu, heterogenitou nádoru nebo genetickou variabilitou a odpovídají publikovaným údajům. Zařazení metod na bázi PCR mezi standardní diagnostické metody analýzy genu EML4-ALK vzhledem k jejich citlivosti může přispět k přesnější analýze přestavby genu ALK a tím přiblížit pacientům s NSCLC cílenou léčbu inhibitory ALK.

Srovnání výtěžnosti cytologie a histologie buněčného sedimentu tekutých aspirátů, převážně pleurálních výpotků

Pešek M., Mukenšnabl P., Brůha F., Bednářová V.

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň, Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň

Morfologická vyšetření buněčného sedimentu tekutých, především pleurálních výpotků, jsou důležitou součástí diferenciální diagnostiky patologických procesů. Těmito postupy lze diagnostikovat nádorová i zánětlivá onemocnění a potvrdit či vyloučit možnou souvislost zkoumané tekutiny či patologické léze s nádorem u onkologického pacienta.

Metodika a pacienti:

V naší prospektivní studii hodnotíme výsledky obou vyšetření patologických tekutin získaných v jednom odběru porovnáním výsledků vyšetření cytologie a histologickým vyšetřením cytobloku. Hodnotíme senzitivitu a specifitu obou vyšetření a prezentujeme i zjištěné diskrepance mezi oběma vyšetřeními.

U nemocných byla provedena všechna potřebná vyšetření potřebná pro stanovení diagnózy,

u nádorů jsme stanovovali iniciační či aktuální stádium nádoru tak, abychom mohli indikovat léčbu podle platných doporučení.

Výsledky:

Soubor nemocných tvořilo 104 pacientů, 64 mužů a 40 žen. U 94 nemocných byl předmětem vyšetření pohrudniční výpotek, u 10 punkce uzlin a patologických útvarů. 65 nemocných mělo nádorová onemocnění, 15 nemocných onemocnění zánětlivá, jiná nenádorová onemocnění mělo 24 pacientů.

Shoda obou vyšetření byla shledána u 73 nemocných, jen cytologie byla pozitivní u 19 nemocných, jen histologie byla pozitivní u 3 nemocných, u 1 nebyl materiál histologicky hodnotitelný, cytologická suspekce byla u 4 nemocných, histologická suspekce také u 4 nemocných, suspektní nález z vyšetření oběma metodami současně byl konstatován u 2 pacientů.

Senzitivita cytologie byla v našem souboru 90 % při specifitě 70 %, senzitivita histologie byla 59 % při 100 % specifitě.

Diskuse:

Obě metody hodnotíme jako vzájemně komplementární, toto tvrzení dokládáme prezentacemi rozdílných nálezů. Histologická vyšetření umožňují díky imunohistochemickým metodám přesnější diagnostiku některých sporných nálezů a hematologických malignit. Materiál získaný oběma metodami lze využít pro genetická vyšetření, někdy s využitím laserové mikrodisekce. Spíše v ojedinělých případech je nutno získat hodnotitelný materiál s využitím videoasistované torakoskopie.

Závěr:

Hodnocení buněčných sedimentů tekutých aspirátů vyžaduje zkušené odborníky jak v histopatologii, tak i v oboru pneumologická cytologie. Využití obou metod zlepšuje výtěžnost diagnostiky zejména u nádorových onemocnění.

Opravné geny - prediktivní/prognostický marker u NSCLC?**Švatoň M.¹, Pešek M.¹, Krákorová G.¹, Pešta M.², Kulda V.³, Šafránek J.⁴**Klinika pneumologie a ftyzeologie LF UK a FN Plzeň¹, Ústav biologie LF UK a FN Plzeň², Ústav lékařské chemie a biochemie LF UK a FN Plzeň³, Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň⁴

Chemoterapie (CHT) je důležitou součástí léčby pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC). Cílem naší studie bylo posoudit vztah hladin mRNA genů účastnících se na opravách poškozené DNA k prognóze nemocných (pomocí parametrů bezpříznakového období a celkového přežití, tj. DFI a OS). Šlo o soubor 59 pacientů, kteří podstoupili resekci nádorové tkáně a následnou adjuvantní CHT. Rovněž nás krom prognostického potenciálu zajímal i případný prediktivní význam hladin mRNA těchto genů. Dále jsme se zabývali otázkou, zda existují posilující či zeslabující kombinace námi vybraných genů vzhledem k prognóze. Stanovovali jsme expresi genů ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementary group 1), RRM1 (Ribonucleotide Reductase Subunit M1) a BRCA1 (Breast Cancer 1) přímo v nádorové tkáni. Expresie mRNA vybraných genů byla kvantitativně stanovena metodou real-time RT PCR (real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) a to jak v nádorové tkáni, tak v kontrolní (normální) plicní tkáni stejného pacienta. Celkově se dá říct, že u našeho souboru pacientů léčených adjuvantní CHT, byla nižší exprese opravných genů spojena s horší prognózou. V naší skupině nemocných nebyl zaznamenán vztah těchto genů k prognóze a jejich kombinace rovněž neukázaly signifikantně pozitivní výsledek.

Diferenciální diagnostika nitrohruční lymfadenopatie a/nebo infiltrátů u pacientů s anamnézou maligního onemocnění

Bittenglová R.¹, Pešek M.¹, Brůha F.¹, Mukenšnabl P.², Chudáček Z.³, Ferda J.⁴

¹Klinika pneumologie a ftezieologie LF UK a FN Plzeň, ²Šiklův patologicko-anatomický ústav Plzeň,

³Radiodiagnostické oddělení FN Plzeň, ⁴Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Úvod

Pacienti, kteří jsou sledováni pro zhoubné nádory, by měli být vyšetřeni pneumologem, pokud se u nich objeví nitrohruční lymfadenopatie a/nebo plicní infiltráty. Měli bychom zvážit buď první progresi maligního nádoru, sekundární a terciární malignity, nežádoucí účinky na léčbu, infekční nemoci nebo, v neposlední řadě, systémové onemocnění např. sarkoidózu. Na druhé straně, u pacientů se sarkoidózou je zvýšené riziko hematologických malignit a plíce byly hlášeny. Výskyt nitrohruční lymfadenopatie s nebo bez plicních infiltrátů je předmětem častých diagnostických rozpaků u pacientů s maligním onemocněním v anamnéze. Souběh mediastinální či hilové lymfadenopatie a plicních infiltrátů může být mylně vykládán jako metastatické postižení. Výskyt koincidence obou nemocí nebyl dosud v České republice publikován.

Sarkoidóza je chronické granulomatózní onemocnění, které postihuje především plíce a lymfatický systém, ale i jiné parenchymatické orgány, kůži, oči, srdce. Charakteristickou lézí sarkoidózy je nekarzeifikující granulom, který se skládá z epitelioidních buněk a T lymfocytů.

Metoda:

V průběhu 26 let jsme vyšetřili kolem 500 pacientů se sarkoidózou. Z těchto jsme vybrali pacienty se sarkoidózou a zároveň maligním onemocněním. Metodou retrospektivní studie jsme hodnotili četnost výskytu uvedené koincidence za období od roku 1996.

Výsledky:

V naší prezentaci sledujeme skupinu 41 pacientů s nádorovým onemocněním, u nichž se objevila současně nebo následně, či před diagnózou malignity, sarkoidóza. Jedná se o 19 mužů a 22 žen s průměrným věkem 62,3 let. Spektrum malignit zahrnuje hematologické malignity (6), bronchogenní karcinom (3), karcinomy prsu (13), hlavy a krku (4), střeva (3), melanom (4), seminom (5) a další (3). U všech pacientů byla sarkoidóza diagnostikována biopsicky (22 pac) nebo pomocí CT či PET/CT a bronchioalveolární laváže (19 pac). Mediastinální lymfadenopatie byla zachycena u 37 pacientů, pouze infiltráty u 3 pacientů, plicní infiltráty a uzliny byly zjištěny u 34 pacientů, mimoplicní postižení u 9 pacientů. Interval mezi objevením se sarkoidózy a primárním tumorem byl 0 - 552 měsíců s mediánem 36.

Léčbu kortikosteroidy (či v kombinaci s imunosupresivy) bylo nutno zahájit u 29 pacientů, 12 pacientů bylo ponecháno bez léčby. U 31 pacientů došlo k regresi či vymizení nálezu, u 8 pacientů došlo ke stabilizaci a nález neprogredoval, u 2 pacientů zatím vývoj neznáme.

Závěry:

Diferenciální diagnostika plicních nálezů je častým problémem u pacientů s již prokázaným maligním onemocněním v anamnéze. Ne každý plicní nález musí být nutně projevem generalizace základního onemocnění, ale jak dokládáme v naší prezentaci, může být i projevem sarkoidózy. Zdůrazňujeme tedy nutnost histologické verifikace každého nově vzniklého patologického nálezu. Vyloučení generalizace malignity má značný vliv na další osud a přežití pacienta.

Léčebné možnosti pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic**Koubková L.**

Pneumologická klinika FN Motol a 2. LF UK

V léčbě pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem (NSCLC) je stále více patrná snaha o personalizovanou léčbu. Přibývají naše znalosti o genetických změnách v nádorových buňkách. Standardně jsou již vyšetřovány mutace genu EGFR na exonech 18 – 21 a zlom ALK. U pacientů s přítomnými mutacemi jsou lékem volby inhibitory tyrozinkinázy EGFR, případně crizotinib. V budoucnosti můžeme očekávat, že s přibývajícimi možnostmi prediktivní diagnostiky budou přibývat další možnosti této cílené léčby.

U pacientů s pokročilým NSCLC, u kterých nejsou mutace přítomny, je v první linii léčby indikována chemoterapie platinovým dubletem. Zde nám při rozhodování o výběru terapeutického režimu pomáhá histologie. Dle publikovaných studií je u neskvamosního NSCLC dosahováno lepších léčebných výsledků kombinacemi pemetrexed + cisplatina či platinovým dubletem s bevacizumabem. Nedávno byly rovněž prezentovány výsledky randomizované studie fáze II NAVOTRIAL, kde byla porovnáována účinnost režimu vinorelbin + cisplatina versus pemetrexed + cisplatina. Dle těchto výsledků je účinnost srovnatelná. Výsledky této studie by měli být potvrzeny studií fáze III.

Můžeme snad tedy konstatovat, že se nám stále více daří naplňovat naše úsilí, aby správnému pacientovi byla podána správná léčba ve správný čas.

Perorální vinorelbin den 1. a den 8. v kombinaci s karboplatinou v léčbě nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC): výsledky nerandomizované studie u neselektované populace 396 nemocných

Skříčková J., Kadlec B., Venclíček O., Janásková T., Bartoš J., Chalupa J., Kolek V., Grygárková I., Čoupková H., Reiterer P. et al.

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, Plicní oddělení Nemocnice Vítkovice, Oddělení TRN Nemocnice Ústí n. Labem, Onkologické odd. Nemocnice Tábor, Onkologické oddělení Nemocnice Liberec, Klinika nemocí plicních nemocí a TBC LF UP a FN Olomouc, Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Úvod

Karcinom plic je v České republice u mužů na prvním místě a u žen na třetím 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). Pro nemocné s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem, kteří jsou léčeni v pneumoonkologických centrech a mají stav výkonnosti 0-1 je indikována léčba kombinací cisplatinu s pemetrexedem a u nemocných s pozitivními aktivačními mutacemi genu EGFR léčba gefitinibem. Ne všichni nemocní chtějí podstoupit léčbu v pneumoonkologických centrech a u mnoha nemocných dochází během 3 až 6 měsíců k progresi. V této situaci je zapotřebí hledat takový chemoterapeutický režim, jehož podávání je jednoduché a toxicita je přijatelná.

Cíl práce

Cílem naší studie bylo vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby perorálním vinorelbínem den 1 a den 8 v kombinaci s karboplatinou v první linii u nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic.

Soubor nemocných a metody

Nemocní s pokročilým NSCLC byli léčeni kombinací perorálního Navelbinu v dávce 80 mg/m² D1 a 80 mg/m² D8 v kombinaci s karboplatinou (CBDCA) AUC 5 D1 každé 3 týdny. Hodnotili jsme především odpověď na léčbu a toxicitu.

Výsledky

Léčeno bylo 396 nemocných s pokročilým NSCLC: mužů 311 (78,5%) a 50 žen (21,5 %), medián věku byl 65 let. ECOG Performance Status (PS) v době zahájení léčby byl 0 u 51 (12,9%) nemocných, PS 1 u 287 (72,7%) a PS 2 u 57 (14,4%) pacientů. Většinou se jednalo o nemocné klinického stádia IV - 257 (64,9%) nemocných. V klinickém stádiu IIB bylo 116 (29,3%) nemocných, v klinickém stádiu IIIA 32 (5,84%). Adenokarcinom byl histologicky a/nebo cytologicky potvrzen u 90 (22,7%), dlaždicobuněčný karcinom u 238 (60,1%) nemocných, velkobuněčný karcinom u 11 a NSCLC bez bližší specifikace u 57 nemocných. Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 2 nemocných (0,5 %), částečné odpovědi (CR) u 136 (34,3%), stabilizace onemocnění u 104 (26,3%), u 154 (38,9%) pacientů došlo k progresi. Režim byl velmi dobře tolerován. Medián počtu cyklů byl 4 a dávka perorálního vinorelbinu beze změny byla u 268 (67,7%). Redukována musela být pouze u 28 (7,1%), ale eskalována mohla být u 77 (19,5%). K následné redukci po předchozí eskalaci došlo u 23 (5,8%) nemocných. Nejvýraznější toxicity (stupeň 3 - 4) byly neutropenie u 29%, leukopenie u 20,8%, anémie u 3,3% a trombocytopenie u 1,8% nemocných. Febrilní neutropenie se vyskytla u 6,1% nemocných. Gastrointestinální toxicita stupně 3 - 4 byla zaznamenána u 4,6% nemocných. Při mediánu sledování 8,5 měsíce je předpokládán medián přežití

9,92 měsíce a předpokládaný medián času do progresu 7,4 měsíce. Byl prokázán statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) mezi skupinami nemocných na základě PS (0+1 vs 2) ve prospěch skupiny nemocných s PS 0 - 1. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi nemocnými podle morfologické dg. ($p = 0,3975$).

Závěr

Léčba 396 nemocných s pokročilým NSCLC perorálním vinorelbinem v dávce 80 mg/m² D1 a D8 v kombinaci s karboplatinou AUC 5² byla nemocnými velmi dobře tolerována, byla hodnocena jako pohodlná pro pacienty i lékaře, jako bezpečná s velmi dobrou protinádorovou účinností u všech morfologických typů. Domníváme, že tato kombinace je vhodná pro ambulantní podání.

1. linie léčby nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) - zaměřeno**na bezpečnost****Kolek V.**

FN a LF UP Olomouc

Cytotoxická chemoterapie je dlouhodobě standardem léčby pacientů s pokročilým NSCLC. Možnosti léčby a počet linií léčby metastatického NSCLC narůstá. Časná kontrola symptomů nežádoucích účinků léčby jako je nauzea, průjem, zácpa, bolest, prevence cytopenií a kostních metastáz umožňuje pacientům udržet si dobrý výkonostní stav a kvalitu života při zachování účinnosti podávané léčby.

Často pozorované toxicity v souvislosti s léčbou pacientů s NSCLC:

- Chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení různé intenzity doprovází většinu chemoterap. režimů, avšak lze jí předcházet a efektivně léčit.
- Hematologické toxicity, včetně anémie a neutropenie se zvýšeným rizikem infekce doprovází také většinu cytotoxických režimů.
- Nefrotoxicita, obzvláště během léčby chemoterapií obsahující cisplatinu, může dosáhnout silné intenzity. K prevenci této komplikace slouží intenzivní hydratace.
- Neurotoxicita, zvláště častá během léčby cisplatinou a taxany (paklitaxel, docetaxel), je obvykle po ukončení chemoterapie reverzibilní.
- Únava je častá a může se vyskytnout jak v souvislosti s chemoterapií, tak s onemocněním samotným.
- Kožní toxicity ve formě akneiformní vyrážky jsou časté během léčby erlotinibem a gefitinibem. I když je pro pacienta obtěžující, často koreluje s léčebnou odpovědí.
- Léčba crizotinibem je obvykle dobře tolerována; poruchy zraku (fotofobie, rozmazané vidění, světelné záblesky) jsou často hlášenými nežádoucími účinky.
- Anorexie a hmotnostní úbytek jsou u pacientů s NSCLC časté a jsou v souvislosti s léčbou anebo onemocněním samotným.

Výběr léčby nyní už nezáleží pouze na věku, pohlaví, komorbiditách, anamnéze kouření a výkonostním stavu pacienta, ale také na charakteristice nádoru a profilu toxicity jednotlivých druhů léčby. U pacientů s NSCLC s wild-type EGFR nebo neznámým stavem genotypu EGFR, zůstává chemoterapie obsahující platinu standardem 1. linie léčby, u starších nemocných a pacientů s kontraindikací platinového režimu je možná monoterapie. Platinu obsahující režimy jsou spojené se signifikantně vyšším výskytem hematologické toxicity, nefrotoxicity, nauzey a zvracení, avšak ve srovnání s neplatinovými režimy jsou méně neurotoxické a mají nižší incidenci febrilní neutropenie 1. Histologie nádoru a molekulární markery (stav mutace EGFR a translokace EML4/ALK) budou s narůstající tendencí rozhodujícími faktory při výběru léčby. U NSCLC s aktivující mutací EGFR jsou lékem volby inhibitory tyrozinkinázy EGFR. Zatímco u reverzibilních EGFR TKI, gefitinibu a erlotinibu, jsou nejčastějšími toxicitami stupně ≥ 3 hlášenými ve studiích fáze III rash nebo akné (EURTAC2 13 %, OPTIMAL3 2 %, WJTOG34054 2 %, NEJ0025 1 %), průjem (EURTAC 5 %, OPTIMAL 1 %, WJTOG3405 1 %, NEJ002 1 %), a zvýšení aminotransferáz (NEJ002 26 %, WJTOG3405 24 %, OPTIMAL 4 %, EURTAC 2 %); u afatinibu, ze skupiny ireverzibilních EGFR TKI, jsou nejčastějšími toxicitami stupně ≥ 3 rash 16 %, průjem 14 %, paronychia 11 % a stomatitida 9 % (LUX-Lung 36). Pacienti bez prokázané mutace EGFR s nedlaždicovou histologií mohou být léčeni režimem obsahujícím bevacizumab nebo pemetrexed. U pacientů s dlaždicovou histologií jsou tyto přípravky nevhodné kvůli vyšší toxicitě, resp. nižší účinnosti. Léčba bevacizumabem byla ve studiích E45997 a AVAIL8 obecně dobře tolerována. Podobné výsledky byly hlášeny v rozsáhlé jednoramenné otevřené studii fáze IV (SAI19), u 2122 pacientů s pokročilým NSCLC léčených v reálné klinické praxi. Zvláště sledované než. příhody stupně ≥ 3 obsahovaly trombembolizaci (8 %), hypertenzi (6 %), krvácení (4 %), proteinurii (3 %) a plicní hemoragii (1 %). Pemetrexed v kombinaci s cisplatinou je v 1. linii indikován k léčbě pacientů s nedlaždicovou histologií NSCLC. Nejčastějšími hematologickými toxicitami stupně ≥ 3 hlášenými ve studii JMDB10 byly neutropenie (15 %), anémie (6 %), trom-

bocytopenie (4 %), febrilní neutropenie (1 %); z nehematologických nežádoucích příhod nauzea (7 %) a zvracení (6 %).

I když jsou úspěchy v léčbě NSCLC pozvolné, poslední dekáda nám přinesla v algoritmech léčby NSCLC obrovský průlom. Histologický, klinický a molekulární profil nám pomáhá identifikovat pacienty, kteří budou při zachování kvality života z nových léčebných postupů nejvíce profitovat.

Reference:

1. D'Addario G, et al.: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23:2926-2936, 2005
2. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-246
3. Zhou C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42
4. Mitsudomi T, et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11 (2): 121-8, 2010.
5. Maemondo M, et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362 (25): 2380-8, 2010
6. Sequist LV, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-3334
7. Sandler A, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2006;355:2542-50
8. Reck M, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol.* 2010;21:1804-9
9. Crino L, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, M019390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 733-40
10. Scagliotti GV et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543

EGFR-TKI v 1. linii léčby NSCLC**Fiala O.**

Onkologické a radioterapeutické odd. FN Plzeň

Léčba pacientů s pokročilým stadiem nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s aktivační mutací genu EGFR prostřednictvím EGFR tyrozinkinázových inhibitorů (EGF-TKI) přinesla ve srovnání se standardní chemoterapií prodloužení přežití a zlepšení kvality života. EGFR-TKI jsou malé molekuly inhibující fosforylaci tyrozinkinázové domény EGFR a to vede k blokadě transdukce signálu. První generace EGFR-TKI (erlotinib a gefitinib) jsou perorálně dostupné syntetické anilinochinazoliny, které se reverzibilně vážou na intracelulární doménu tyrozinkinázy EGFR a kompetitivně inhibují její fosforylaci. Druhá generace EGFR-TKI (afatinib, dacomitinib a neratinib) má nové rysy: jsou aktivní proti několika členům receptorové rodiny HER (EGFR, HER2 a HER4) a na tyrozinkinázovou doménu se vážou ireverzibilně. Klinické studie ukázaly, že užití EGFR-TKI v 1. linii u pacientů s aktivační mutací genu EGFR signifikantně prodloužuje přežití bez progresu (PFS), vlivem cross-overu však nebylo dosaženo významného prodloužení celkové přežití (OS). Dosud nejsou k dispozici prospektivní studie přímo srovnávající jednotlivé EGFR-TKI. K dispozici máme pouze data z meta-analýzy, která srovnávala EGFR-TKI s chemoterapií ve 13 studiích fáze III, obsahující data 2620 pacientů (1475 s mutací EGFR a 1145 s wild-type EGFR). PFS bylo prodlouženo signifikantně (HR 0,43), zatímco OS nebylo významně ovlivněno (HR 1,01). Efektivita prvoliniové léčby EGFR-TKI v klíčových klinických studiích byla následující:

Gefitinib vs. chemoterapie v 1. linii léčby pacientů s pokročilým NSCLC s aktivační mutací EGFR. Do nejrozsáhlejší studie fáze III, IPASS bylo zařazeno 1217 pacientů k léčbě gefitinibem nebo karboplatinou a paklitaxelem. Pacienti byli zařazeni na základě klinických kritérií; jednalo se vesměs o asiaty s adenokarcinomem, nekuřáky nebo lehké exkuřáky. PFS hodnoceno pro celou kohortu bylo signifikantně ve prospěch gefitinibu (HR 0,74), rozdíl v OS nebyl statisticky signifikantní (18,8 vs. 17,4 měsíců; HR 0,90). Pacienti s EGFR mutací léčení gefitinibem měli ve srovnání s chemoterapií signifikantně prodloužené PFS (9,5 vs. 6,3 měsíců; HR 0,48), OS prodlouženo nebylo (22 měsíců v obou podskupinách; HR 1,00).

Erlotinib byl hodnocen v léčbě pacientů s NSCLC s prokázanou aktivační mutací EGFR ve dvou randomizovaných studiích fáze III. Studie OPTIMAL, u 154 čínských pacientů léčených erlotinibem vs. gemcitabinem a karboplatinou. Léčba erlotinibem signifikantně prodloužila PFS (13,1 vs. 4,6 měsíců; HR 0,16). Obdobná studie EURTAC u 174 evropských pacientů léčených erlotinibem vs. platinovým dubletem prokázala prodloužení PFS ve prospěch erlotinibu (9,7 vs. 5,2 měsíců; HR 0,37), bez signifikantního rozdílu v OS.

Afatinib ve srovnání s chemoterapií v 1. linii byl hodnocen ve dvou studiích fáze III u pacientů s NSCLC s prokázanou aktivační mutací EGFR. Studie Lux-Lung 3 hodnotila data 345 pacientů léčených afatinibem vs. cisplatinou a pemetrexedem. Při mediánu sledování 16 měsíců bylo PFS signifikantně prodlouženo u pacientů léčených afatinibem vs. chemoterapií (11,1 měsíců vs. 6,9 měsíců; HR 0,58). Druhá studie fáze III (Lux-Lung 6) u 364 asijských pacientů léčených afatinibem anebo gemcitabinem a cisplatinou. V rameni s afatinibem bylo PFS 11,0 měsíců vs. 5,6 měsíců u chemoterapie.

Závěr:

Přítomnost aktivační mutace EGFR definuje podskupinu pacientů s NSCLC, kteří budou pravděpodobně z léčby EGFR-TKI výrazně profitovat. Genetické testování na přítomnost aktivační mutace EGFR je tak důležitým faktorem pro volbu prvoliniové léčby, většina akademických společností doporučuje provádět genetické vyšetření u všech pacientů s neskvamózní histologií. Přežití bez progresu se zdá být mezi EGFR-TKI první a druhé generace srovnatelné (9 – 12 měsíců) a probíhající klinické studie nám přinesou odpovědi na otázky, zda EGFR-TKI druhé generace nahradí erlotinib a gefitinib, anebo jejich hlavní přínos bude po selhání erlotinibu a gefitinibu, a zároveň nám ukáží, které podskupiny pacientů budou profitovat z různých léčebných přístupů.

Co vypovídá registr TULUNG o trendech ve využití nákladné léčby u NSCLC?

Skřičková J.¹, Bortlíček Z.¹², Hejduk K.¹², Pešek M.², Zatloukal P.³, Kolek V.⁴, Salajka F.⁵, Koubková L.⁶, Tomíšková M.¹, Šatánková M.¹, Povolná Z.¹, Grygárková Y.⁴, Havel L.³, Hrnčiarik M.⁵, Zemanová M.⁸, Sixtová D.⁸, Roubec J.⁷, Čoupková H.¹⁰, Košťatová K.¹¹, Černovská M.⁹, Marel M.⁶, Vašáková M.⁹

¹Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

²Klinika pneumologie a fizeologie LF UK a FN Plzeň

³Klinika pneumologie a TBC FN Bulovka, Praha

⁴Klinika plicních nemocí a TBC FN a UP Olomouc

⁵Plicní klinika FN Hradec Králové

⁶Plicní klinika FN Motol, Praha

⁷Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

⁸Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

⁹Plicní klinika Fakultní Thomayerova nemocnice

¹⁰Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

¹¹Nemocnice Na Homolce, Praha

¹²Institut biostatistiky a analýzy LF a PŘF MU

Úvod

Naše sdělení ukazuje, jaké jsou v České republice trendy ve využívání preparátů, které mají stanovenou úhradu pro léčbu v první linii NSCLC a k jejich podání je nutná přesná morfologická diagnóza a v jednom případě i molekulárně genetické vyšetření. Základní data nemocných jsou zadávána do registru TULUNG, což je společný projekt České pneumologické a fizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Soubor nemocných

V pneumoonkologických centrech bylo od roku 2005 do 18. 3. 2013 v 1. linii léčby NSCLC léčeno výše uvedenými preparáty 910 nemocných, od kterých jsou k dispozici potřebné údaje v registru TULUNG. Do tohoto počtu je zahrnuta i léčba erlotinibem. Pro analýzu byli vybráni ti nemocní, kteří splňují následující podmínky: Mají uvedenu léčbu pemetrexedem, bevacizumabem, gefitinibem či erlotinibem v 1. linii léčby a mají korektně vyplněny tyto parametry: pohlaví, datum narození, kouření, histologický a/nebo cytologický typ primárního nádoru, PS v době zahájení léčby, datum zahájení léčby.

Výsledky

Nejčteněji nasazeným preparátem v 1. linii je k 18. 3. 2013 pemetrexed, celkem u 399 nemocných. Následuje erlotinib, který byl použit u 339 pacientů. Druhým nejčteněji nasazeným preparátem je za celé období je erlotinib, celkem u 339 pacientů. Toto číslo je prakticky stejné jako v roce 2012. Celkem 87 pacientů má záznam o léčbě gefitinibem. Koncem roku 2012 bylo toto číslo 76, což znamená, že v roce 2013 byla léčba na základě průkazu aktivačních mutací genu EGFR zahájena u 11 nemocných. Bevacizumabem bylo v kombinaci s chemoterapií léčeno 85 nemocných. Nejčastěji používaným preparátem u žen je pemetrexed a u mužů bevacizumab. Pokud se týká věku, tak nejstarší nemocní byli ti, kterým byl podáván erlotinib a nejmladší ti, kterým byl podáván bevacizumab Adenokarcinom jednoznačně převládá u nemocných léčených pemetrexedem (92,2 %), bevacizumabem (87,1 %) a gefitinibem (88,5 %). U nemocných léčených erlotinibem byl adenokarcinom zastoupen u 59,0 % pacientů. U všech 87 (100 %) nemocných, kteří byli léčeni gefitinibem, byla prokázána aktivační mutace EGFR.

Ta ale byla prokázána i u 13 (3,8%) nemocných léčených erlotinibem, u 19 (4,8%) léčených pemetrexedem a u 3 (3,5%) léčených bevacizumabem. Nejlepší stav výkonnosti byl u nemocných léčených bevacizumabem. Mezi nemocnými léčenými gefitinibem převládají nekuřáci – 48 (55,2%) a bývalí kuřáci – 24 (27,6%). Nejvíce kuřáků bylo mezi pacienty, kteří dostávali pemetrexed (41,4%) a bevacizumab (43,5%).

Diskuse a závěr:

Na stručném shrnutí léčby NSCLC v 1. linii preparáty, jejichž podání je vázáno na přesnou morfologickou a genetickou diagnostiku, lze demonstrovat úskalí této nákladné léčby. To, že se v České republice v roce 2013 již nenasazuje v 1. linii léčby erlotinib, je způsobeno tím, že erlotinib nemá stanovenou úhradu pro léčbu v 1. linii. Od února 2011 ji má stanovenou gefitinib. V podstatě bez problémů je v první linii zahajována léčba pemetrexedem, protože stačí přesná morfologická diagnóza a lék patří mezi „centrové léky“, tedy hrazené mimo paušál. Složitější je situace u bevacizumabu, protože do konce roku 2012, i když byla stanovena přesná diagnóza adenokarcinomu, byla léčba hrazena z paušálu pracoviště, což činilo jeho podání méně dostupným. Limitujícím v případě gefitinibu je i při dostupnosti molekulárně genetických vyšetření především zisk kvalitního bioptického vzorku a nízká frekvence mutací u bílé rasy. Aby nedocházelo ke zbytečným časovým prodlevám před zahájením léčby, je zapotřebí součinnost pneumologů ambulantních specialistů, pneumologů – bronchologů, pneumologů – pneumoonkologů s patologií a molekulárními genetiky.

Poděkování

Poděkování patří všem patologům a molekulárním genetikům, bez jejichž práce by nebyla nemocným přístupná léčba vázaná na přesnou morfologickou a molekulárně–genetickou diagnózu.

Sekvenční léčba u pacientů s adenokarcinomem plic**Fiala O.¹, Pešek M.², Fínek J.¹, Benešová L.³, Bortlíček Z.⁴, Minárik M.³**¹Onkologické a radioterapeutické oddělení LF UK a FN Plzeň²Klinika pneumologie a fizeologie LF UK a FN Plzeň³Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha⁴Institut biostatistiky a analýz Masarykova Univerzita, Brno**Úvod:**

Prokrok v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) přinesl v posledních letech zavedení několika účinných preparátů, díky kterým se podařilo významně prodloužit přežití pacientů s pokročilým stadiem tohoto onemocnění. Mezi tyto preparáty patří erlotinib (nízkomolekulární inhibitor EGFR tyrozinkynáz) a pemetrexed (antifolátové cytostatikum nové generace). Erlotinib i pemetrexed jsou dnes již běžně užívány pro léčbu pokročilého NSCLC, význam sekvenčního podání těchto preparátů dosud nebyl podrobněji zkoumán.

Cíle:

Porovnání efektivity sekvence pemetrexed ve 2. linii, erlotinib ve 3. linii (P-E) oproti sekvenci erlotinib ve 2. linii, pemetrexed ve 3. linii (E-P).

Metodika:

Analyzovali jsme data celkem 57 pacientů s pokročilým stadiem (IIIB/IV) adenokarcinomu plic, 31 pacientů léčených sekvencí P-E a 26 pacientů léčených sekvencí E-P. K analýze byli vybráni pouze pacienti s wild-type EGFR genotypem. Pacienti byli léčeni erlotinibem (150 mg/d) i pemetrexedem (500 mg/m², á 21 dnů) ve standardní dávce, léčba v každé linii byla ukončena při progresi onemocnění nebo intoleranci. Léčba 2. i 3. linie byla zahájena po zjištění progresu na léčbě předchozí linie.

Výsledky:

Medián přežití bez progresu (PFS) u pacientů léčených sekvencí P-E byl 3,6 měsíce vs. 7,8 měsíce u pacientů léčených sekvencí E-P ($p = 0,029$). Medián celkového přežití (OS) u pacientů léčených sekvencí P-E byl 7,9 měsíce vs. 26,3 měsíce u pacientů léčených sekvencí E-P ($p = 0,006$).

Závěr:

Výsledky naší studie prokázaly významné prodloužení přežití (PFS i OS) u pacientů léčených sekvencí E-P. Jde o první studii poukazující na potenciální význam sekvenční léčby u NSCLC, který se opírá o molekulární mechanismy popsané v několika in vitro experimentech.

Registr Tulong: Analýza dat pacientů s neskvamózní formou (adenokarcinom, velkobuněčný karcinom) nsclc a ps 0-1 léčených erlotinibem ve 2. linii léčby

**Roubec J.¹, Hejduk K.², Bortlíček Z.², Skříčková J.⁴, Pešek M.³, Zatloukal P.⁵,
Kolek V.⁶, Salajka F.⁷, Koubková L.⁸, Tomíšková M.⁴, Grygárková Y.⁶, Havel L.⁵,
Hrnčiarik M.⁷, Zemanová M.⁹, Sixtová D.¹⁰, Čoupková H.¹¹, Košatová K.¹²**

Klinika TBC a respiračních nemocí, FN Ostrava¹, Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno², Klinika pneumologie a fteziologie LF UK a FN Plzeň³, Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno⁴, Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha⁵, Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc⁶, Plicní klinika, FN Hradec Králové⁷, Plicní klinika FN Motol, Praha⁸, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze⁹, Plicní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice¹⁰, Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno¹¹, Nemocnice Na Homolce, Praha¹²

Sdělení představuje souhrnnou analýzu dat ze souboru pacientů zařazených v České republice do registru TULUNG k 18. 3. 2013. Jedná se o pacienty s neskvamózními histologickými typy NSCLC (adenokarcinom nebo velkobuněčný karcinom), v dobrém výkonnostním stavu (PS 0-1), léčené ve 2. linii erlotinibem. Výše uvedeným kritériím vyhovovalo celkem 521 pacientů. V analyzovaném souboru mírně převažují ženy (51,2 %), medián věku při zahájení léčby Tarcevou je 64 let (v rozmezí 29 - 88 let). Mezi pacienty dominovali kuřáci a bývalí kuřáci (34,4 % a 34,0 %) a 93,1 % nádorů vykazovalo histologický typ adenokarcinom. Naprostá většina analyzovaných pacientů (86,1 %) měla v okamžiku zahájení druholiniové léčby Tarcevou metastazující klinické stádium onemocnění, u 12,8 % pacientů se jednalo o stádium IIIb a u 1,1 % pacientů o stádium IIIa. Většina pacientů (87,7 %) měla při zahájení léčby druhé linie výkonnostní stav 1 dle ECOG. Z celkového souboru 521 pacientů byla v okamžiku analýzy léčba ukončena u 410 pacientů (nejčastějšími důvody byla progresse onemocnění – v 74,6 % případů a úmrtí u 11,5 % případů). Léčba aktuálně probíhala u 111 pacientů. V podskupině 410 pacientů s ukončenou léčbou byla střední doba trvání léčby 3,0 měsíců (95 % CI 0,7 – 16,9) a při hodnocení nejlepší dosažené odpovědi na léčbu bylo dosaženo CR u 0,7 %; PR u 8,3 % a SD u 54,6 % pacientů. Střední hodnota délky přežití bez progresse byla v celkovém analyzovaném souboru 4,0 měsíce (95 % CI 3,5 – 4,5), střední doba celkového přežití byla 11,8 měsíce (95 % CI 9,6 – 14,0). Po jednom roce od zahájení léčby Tarcevou přeživalo 49,4 % pacientů. Výskyt nežádoucích účinků byl do registru hlášen u 42,8 % pacientů, nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky (> 5 % pacientů) byli kožní toxicita (35,3 %) a průjem (13,6 %). Léčba Tarcevou ve druhé linii pokročilého metastazujícího adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu plic byla u vhodných pacientů v dobrém výkonnostním stavu velmi dobře snášena, pouze u 3,4 % pacientů bylo nutné předčasné ukončení léčby kvůli nežádoucímu účinku a pacientů s ukončenou léčbou vedla k dosažení kontroly onemocnění u 63,6 % pacientů, se střední dobou přežití bližší se jednomu roku od zahájení léčby druhé linie.

Možnost léčby perzistentního maligního fluidothoraxu pomocí tenkého drenu

Havel D., Zeman J.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

Maligní fluidothorax významně ovlivňuje prognózu i kvalitu života nemocných s plicními i mimo-plicními malignitami. Na našem pracovišti léčíme maligní pleurální výpotek obvykle kombinací hrudní drenáže a následné pleurodézy. V některých případech je ale tato terapie nedostatečná (neúspěch pleurodézy) a výpotek rychle recidivuje, stav některých nemocných neumožňuje bezpečnou pleurodézu. V takových situacích pak – má-li pacient dobré rodinné zázemí – zavádíme tenký dren, nemocného s tenkým drenem případně dimitujeme do domácí péče. Tento symptomatický způsob léčby je u nás poměrně neobvyklý, objevuje se ale např. v doporučeních Britské hrudní společnosti pro léčbu maligního výpotku. Zavedený tenký katetr může vést ke spontánní pleurodéze, postup je ale spojen s určitými riziky (zejm. zánětlivá komplikace, pneumotorax). V naší práci představujeme naše zkušenosti s touto metodikou.

Kazuistika – naše první zkušenost s léčbou erlotinibem u HIV+ pacienta**Krejčí J.¹, Havel L.¹, Pauk N.¹, Jirásková R.¹, Machala L.²**¹Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, Nemocnice Na Bulovce, Praha²Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Zkušeností s léčbou bronchogenního karcinomu u nemocných s HIV infekcí není mnoho. Díky jejich poškozené imunitě a náchylnosti k infekcím je léčba svízelnější. V případě léčby erlotinibem u nemocných s HIV jsme našli jednu kazuistiku, která dokladovala dobrou úspěšnost léčby i snášenlivosti.

Na naší klinice jsme měli tutéž zkušenost. Do péče se nám z HIV centra na Bulovce dostal nemocný 13 let léčený pro HIV, kterému byl v září 2010 diagnostikován bronchogenní karcinom, histologicky málo diferencovaný adenokarcinom. Dle CT se jednalo o Pancoastův tumor, T4N1M0 – stádium IIIB. Nemocný podstoupil chemo-radioterapii s dobrým efektem, trvající necelých 20 měsíců. Pro generalizaci byl v červenci 2012 indikován k léčbě erlotinibem. Tuto léčbu zvládal velmi dobře, a to i přes pokročilost HIV infekce. Je zajímavé, že se u nemocného neprojevil žádné vedlejší účinky erlotinibu. Na léčbě erlotinibem se podařilo udržet SD po dobu 7,5 měsíce, poté došlo k progresi tumoru i celkovému zhoršení stavu při pokročilé HIV infekci (HIV st. A3). Měsíc poté nemocný zemřel.

Cílem kazuistiky je demonstrovat zkušenosti a účinnost biologické léčby u HIV nemocných pacientů, kde standardní chemoterapie je rizikovější.

Anti-VEGF léčba u NSCLC: naše nejnovější zkušenosti s bevacizumabem**Krejčí J., Havel L., Pauk N., Jirásková R.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Léčba bronchogenního karcinomu je stále obtížná a o vyléčitelnosti se v pneumoonkologii dá hovořit zřídka. Naději a příslib delšího přežití pacientům přinesla nová, tzv. cílená léčba. Jeden ze tří léků z této kategorie, bevacizumab, se podává v kombinaci s jiným konvenčním chemoterapeutikem (obvykle s cytostatiky 3. generace, které mají nejlepší dlouhodobé přežití) a v jeho podávání se pak pokračuje až do progresse, neboť progresi oddaluje.

Naše data dokazují velice dobrou účinnost – u 56 nemocných, kteří byli léčeni bevacizumabem byl výsledek léčebné odpovědi velice dobrý (SD u 41,1 %, PR u 28,6 %, CR u 5,4 % nemocných). Medián celkového přežití od data zahájení léčby bevacizumabem je 14,6 měsíců, nicméně více než 50 % nemocných v současné době stále žije. Medián doby do progresse od zahájení léčby je 6,9 měsíců. Snášenlivost léčby je velmi dobrá, zaznamenané nežádoucí účinky při léčbě jsou u 8,9 % nemocných, nejčastěji se jedná o tromboembolické příhody či anemizaci.

Závěr: Zkušenosti s bevacizumabem jsou na naší klinice velice dobré, což dokládají výsledky (medián do progresse 6,9 měsíců, medián celkového přežití 14,6 měsíců a ORR 75,1 %).

Budoucnost léčby nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)**Pešek M.**

Klinika pneumologie a fteologie LF UK a FN Plzeň

Až do devadesátých let minulého století byla léčba pokročilého karcinomu plic poměrně přímočará, chemoterapií s platinovým dubletem, bez zohlednění histologického profilu nádoru, bez alternativ pro vyšší linie léčby. Se zavedením tzv. 3.generace cytotoxických léků jako gemcitabinu, vinorelbinu, docetaxelu a paklitaxelu se léčba NSCLC významně změnila a dosáhla prodloužení celkového přežití na 8 měsíců. Použitím konvenčních chemoterapeutických režimů se nedařilo dosažené plateau celkového přežití prodloužit. Zavedením nových léků, výběrem pacientů na základě histologického podtypu nádoru, s s objevením onkogenních mutací a prediktivních faktorů došlo k překonání 12-měsíční hranice celkového přežití. Nejlépe prozkoumanými jsou mutace EGFR (receptoru epidermálního růstového faktoru) a přeskupení genu ALK (kinázy anaplastického lymfomu) Léčba cílená na tyto proteiny vedla ke dramatickému zlepšení prognózy těchto pacientů. I přes významné zlepšení je nyní hlavním úkolem překonání rezistence na léčbu tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) EGFR a ALK. Dva hlavní mechanismy rezistence představují mutace nebo amplifikace cílového genu (např. T790 mutace u EGFR genu) a aktivace paralelní signální dráhy. Aktivace dráhy MET byla popsána jako jeden z mechanismů rezistence na léčbu EGFR TKI. MetMab, monoklonální látka, která se váže na Met receptor, je nadějí na překonání této rezistence. V nedávné studii fáze II MetMab v kombinaci s erlotinibem vedl k významnému prodloužení přežití bez progresu i celkového přežití u pacientů s nadměrnou expresí Met¹.

Další nadějný směr ve výzkumu budoucí léčby NSCLC představuje imunoterapie. Inhibice receptoru PD-1 (programmed death 1), jednoho z klíčových imunosupresivních bodů, vedl u těžce předléčených pacientů k nevidané léčebné odpovědi. Další možností je inhibice cytotoxického CTLA-4 antigenu (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), který vede k časné supresi nádorem iniciované T-lymfocytární imunitní odpovědi. Nyní očekáváme výsledky studií fáze III, hodnotící účinnost a bezpečnost tohoto léku u NSCLC pacientů se skvamózní histologií³.

Závěr: Léčba NSCLC zaznamenala v posledních 20 letech zásadní pokrok. Podrobné molekulární analýzy a definice prediktivních biomarkerů nám pomůže nalézt změny v signálních drahách a identifikovat léky, které povedou k další personalizaci léčby NSCLC, spojené s dalším prodloužením přežití.

Ref:

1. Spigel et al. J Clin Oncol 2011;29(Suppl.):Abstr. 7505
2. Soria JC et al. Clinical activity, safety and biomarkers of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC): Additional analyses from a clinical study of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1). ESMO 2013 abstract #3408.
3. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285609>