

# ODBORNÝ PROGRAM

## lékaři

**16. 10. 2014**

Předsedající: Krákorová G., Kolek V.

## Prediktivní význam sérových onkomarkerů u pacientů s pokročilým NSCLC léčených EGFR-TKI

Fiala O.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>, Fínek J.<sup>1</sup>, Minárik M.<sup>3</sup>, Benešová L.<sup>3</sup>, Bortlíček Z.<sup>4</sup>, Topolčan O.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Klinika pneumologie a fteologie LF UK a FN Plzeň

<sup>3</sup>Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha

<sup>4</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykova Univerzita, Brno

<sup>5</sup>Oddělení nukleární medicíny – imunoanalytická laboratoř LF UK a FN Plzeň

### Úvod:

Zavedení inhibitorů tyrozinkináz receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR-TKI) do léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) přispělo k prodloužení přežití pacientů s pokročilým stádiem tohoto onemocnění. Aktivační mutace genu EGFR představují spolehlivý prediktor dobrého efektu léčby EGFR-TKI u pacientů s pokročilým NSCLC. Výskyt těchto mutací v evropské populaci je nízký (cca 10 - 15 %), navíc je stále mnoho pacientů, u kterých vyšetření na přítomnost aktivační mutace genu EGFR není možné provést z různých důvodů. Z tohoto důvodu je hledání dalších prediktivních biomarkerů nutné.

### Cíle:

Zjištění významu sérových onkomarkerů CEA, CYFRA 21-1, NSE a TK pro predikci efektu léčby EGFR-TKI.

### Metodika:

Soubor pacientů, u kterých jsme hodnotili význam onkomarkerů CEA a CYFRA 21-1 čítá 144 pacientů a soubor pacientů, u kterých jsme hodnotili význam onkomarkerů NSE a TK čítá 163 pacientů s pokročilým stádiem NSCLC (IIIB, IV), kteří byli léčeni EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib). U všech pacientů byla před zahájením léčby stanovena sérová hladina zkoumaných onkomarkerů. Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera, srovnání bylo provedeno log-rank testem. Prognostický a prediktivní význam onkomarkerů byl dále verifikován pomocí Coxova vícerozměrného modelu.

### Výsledky:

Mediány přežití bez známek progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u pacientů s vysokou hladinou CEA činily 1,9 a 8,6 vs. 2,9 a 16,1 měsíce u pacientů s nízkou hladinou CEA ( $p = 0,046$  a  $p = 0,116$ ). Mediány PFS a OS u pacientů s vysokou hladinou CYFRA 21-1 činily 1,9 a 6,1 vs. 3,4 a 23,8 měsíce u pacientů s nízkou hladinou CYFRA 21-1 ( $p < 0,001$  a  $p < 0,001$ ). Mediány PFS a OS u pacientů s vysokou hladinou NSE činily 1,1 a 3,7 vs. 2,6 a 11,6 měsíce u pacientů s nízkou hladinou NSE ( $p = 0,002$  a  $p = 0,003$ ). Mediány PFS a OS u pacientů s vysokou hladinou TK činily 2,1 a 8,5 vs. 2,9 a 17,4 měsíce u pacientů s nízkou hladinou TK ( $p = 0,026$  a  $p = 0,020$ ). Coxův vícerozměrný model prokázal, že sérové hladiny CEA (HR = 1,72;  $p = 0,007$ ), CYFRA 21-1 (HR = 2,17;  $p < 0,001$ ) a NSE (HR = 2,36;  $p = 0,003$ ) představují významný, nezávislý faktor predikující PFS a hladina CYFRA 21-1 (HR = 2,74;  $p < 0,001$ ) představuje významný, nezávislý faktor predikující OS.

### Závěr:

Výsledky naší studie prokázaly, že vysoké předléčebné hladiny sérových onkomarkerů CEA, CYFRA 21-1 a NSE představují významný, nezávislý faktor predikující nízký efekt léčby EGFR-TKI a dále potvrdily negativní prognostický význam onkomarkeru CYFRA 21-1.

**Sekundární malignity po transplantacích solidních orgánů****Černovská M., Vašáková M.**

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

Transplantace solidních orgánů zlepšuje ve většině případů přežití pacientů nebo kvalitu jejich života. Mezi nejzávažnější komplikace, které ovlivňují přežívání pacientů po transplantacích, patří také zvýšený výskyt sekundárních malignit. Oproti běžné populaci je riziko nádorového onemocnění 4 - 11 krát vyšší, a u pacientů přežívajících více než 5 let po transplantacích, jsou malignity příčinou úmrtí ve 23 % případů. Dlouhodobá imunosupresivní léčba a opakované infekce oslabují protinádorovou imunitu, ale uplatňují se i genetické a zevní faktory. Z výsledků studií je známo, že anamnéza kouření, věk nad 55 let a pacienti se světlou kůží mají významně zvýšené riziko vzniku malignit při dlouhodobé imunosupresi.

Stále probíhají studie, které se snaží zjistit, které imunosupresivum či jejich kombinace jsou nejrizikovější pro vznik malignit po transplantacích. Zdá se, že mezi nejčastěji používaným cyklosporinem a azathioprinem není větší rozdíl, a že důležitější než vliv jednoho konkrétního léku, je délka a síla imunosuprese. V posledních letech se používají nové léky, které řadíme do skupiny inhibitorů mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) jako je everolimus a sirolimus, které mají prokazatelné protinádorové účinky, čehož se také využívá v léčbě solidních nádorů. Jaký je vliv těchto nových léků na snížení incidence malignit po transplantacích, však ještě nelze říci, stále probíhají studie, které by měly prokázat nižší kancerogenní potenciál těchto léků. Z údajů registru transplantovaných pacientů vyplývá, že nejčastěji se po transplantacích vyskytují nádory kožní, dále pak nádory plic, ORL oblasti, zažívacího a urogenitálního traktu. Riziko vzniku nemelanomového kožního nádoru je 65 - 250 krát vyšší, melanomu 3 - 5 krát vyšší, plicního karcinomu 5 krát vyšší. Po transplantacích srdce se malignity vyskytují v důsledku vyšších dávek imunosupresiv častěji než po transplantacích ledviny. U pacientů po transplantacích je proto nezbytný screening malignit.

Na našem pracovišti máme v současné době v dispenzarizaci 20 pacientů s karcinomem plic, který byl diagnostikován s odstupem několik měsíců či let po transplantaci srdce, ledviny či jater. Z pohledu onkologa je často obtížné zvolit správnou léčebnou modalitu s přihlédnutím k funkci štěpu, celkovému stavu pacienta a laboratorním parametrům. Pacienti jsou často limitováni v indikaci chirurgického řešení, chemoterapie i radioterapie.

## Update klinických doporučení pro diagnostiku a léčbu pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

**Koubková L.**

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Sdělení shrnuje nejdůležitější letošní aktualizace vybraných mezinárodních i domácích guidelines a konsenzů pro oblast diagnostiky a léčby pokročilých stádií nemalobuněčného karcinomu plic, která reflektují současné trendy vývoje péče o pacienty s tímto onemocněním ve světě a u nás. Jsou diskutovány změny v aktualizovaných guidelines NCCN v 4. 2014, 2. Konsensus ESMO (srpen 2014), Modrá kniha ČOS 18. vydání (březen 2014) a Interdisciplinární konsenzus pro prediktivní vyšetřování u nemalobuněčného karcinomu plic z roku 2012 včetně aktualizace pro vyšetřování ALK z dubna 2014. Update se soustředí na aspekty, kde došlo v posledním roce k významnějším změnám ve formulaci doporučení, či k přidání event. odstranění některých konkrétních doporučení. Doporučení, která trvají v nezměněné formě, nejsou v rámci sdělení 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 a pozitivitu ALK standardně u nádorů jiné než dlaždicobuněčné histologie a nově i u některých podskupin pacientů s dlaždicobuněčnými nádory je již integrální součástí doporučených diagnostických postupů a od výsledků těchto vyšetření se odvozují specifické algoritmy další léčby. Vyšetřovací postupy stanovení EGFR mutací a ALK pozitivitu jsou upraveny formou konsenzu i v České republice, v letošním roce došlo k aktualizaci pravidel pro vyšetřování ALK pozitivitu. V USA proniká do praxe používání NGS technologie, jak je reflektováno v aktuálních NCCN guidelines.

V oblasti léčby pacientů s EGFR wt a ALK negativními nádory nedošlo za poslední rok k výraznějším změnám, dle ESMO guidelines a doporučení Modré knihy je pro léčbu pokročilého/metastazujícího NSCLC chemoterapií 1. linie u pacientů s neskvamózním NSCLC léčeným dvojkombinací s cytostatikem 3. generace preferována cisplatina. Udržovací léčba se jako léčebná možnost pro vybrané pacienty stala integrální součástí všech guidelines. Především v NCCN guidelines pak lze pozorovat etablování 3. linie léčby jako standardního doporučeného postupu pro pacienty s ECOG PS 0–2.

Nejvíce aktualizací proběhlo za poslední rok v oblasti molekulárně cílené léčby. Je potvrzena významná úloha léčby EGFR TKIs u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR v 1. linii léčby (bez ohledu na výchozí PS) a do skupiny používaných léků se nově zařadil afatinib. Do guidelines i do klinické praxe se již dostal crizotinib u ALK pozitivních NSCLC kromě USA i do Evropy, zde však zatím pouze pro 2. a následné linie léčby. V NCCN guidelines se při progresi na léčbě crizotinibem nově objevuje další ALK inhibitor ceritinib. V poslední verzi NCCN guidelines je již doporučováno nejen pokračování léčby EGFR TKIs i při známkách progresu onemocnění u pacientů s EGFR M+, buď v monoterapii (asymptomatická progresse) nebo v kombinaci s další léčbou (symptomatická progresse), ale nově se objevuje doporučení podobného postupu i u léčby ALK inhibitory u ALK + nádorů. Do grafického zpracování algoritmu léčby v Modré knize byl nově zařazen afatinib u EGFR M+ v 1. linii léčby (dosud bez stanovené úhrady) a crizotinib jako hrazená léčba u ALK+ nádorů do 2., resp. 3. linie léčby.

## Léčba statiny v kombinaci s EGFR-TKI u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací genu KRAS

Fiala O.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>, Fínek J.<sup>1</sup>, Bortlíček Z.<sup>3</sup>, Benešová L.<sup>4</sup>, Minářík M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Klinika pneumologie a fteologie LF UK a FN Plzeň

<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykova Univerzita, Brno

<sup>4</sup>Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha

### Úvod:

Nízkomolekulární tyrozinkináznové inhibitory (TKI), které blokují aktivaci signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) jsou dnes standardně užívány k léčbě pacientů s lokoregionálně pokročilým nebo metastatickým stadiem nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Díky rozvoji molekulární biologie a genetiky byly odhaleny některé biomarkery, které predikují efektivitu léčby EGFR-TKI. Tyto biomarkery představují především aktivační mutace genu EGFR a mutace genu KRAS. Aktivační mutace genu EGFR predikují dobrý efekt léčby EGFR-TKI, na druhou stranu mutace genu KRAS predikují rezistenci k této léčbě (pravděpodobně ne všechny typy této mutace). V nedávné době byly publikovány některé experimentální práce, které prokázaly, že statiny mohou potencovat efekt EGFR-TKI, zejména u buněk s mutací genu KRAS.

### Cíle:

Porovnání efektivity kombinace statin + EGFR-TKI oproti samotnému EGFR-TKI u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací genu KRAS.

### Metody:

Soubor pacientů čítá celkem 67 pacientů s pokročilým stadiem NSCLC (IIIB, IV), u kterých byla prokázána mutace genu KRAS a byli léčeni EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib). 12 pacientů bylo léčeno EGFR-TKI a současně užívali statiny, 55 pacientů bylo léčeno pouze EGFR-TKI. Genetické vyšetření bylo provedeno metodou denaturační kapilární elektroforézy a PCR sekvence. Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera, srovnání bylo provedeno log-rank testem.

### Výsledky:

Medián přežití bez progresu (PFS) u pacientů léčených kombinací statin + EGFR-TKI byl 2,0 měsíce vs. 1,0 měsíce u pacientů EGFR-TKI ( $p = 0,037$ ). Medián celkového přežití (OS) u pacientů léčených kombinací statin + EGFR-TKI byl 14,0 měsíce vs. 5,4 měsíce u pacientů léčených EGFR-TKI ( $p = 0,181$ ).

### Závěr:

Výsledky naší studie ukazují, že léčba statiny může efektivně potencovat léčbu EGFR-TKI u selektované populace pacientů s mutací genu KRAS. Jedná se o první studii zaměřenou na toto téma.

## Zkušenosti s léčbou radiopeptidy u nemocných s neuroendokrinními tumory plic

**Krákorová G., Pešek M., Baum P., Šafránek P., Mukenšabl P.**

Klinika pneumologie a fizeologie FN Plzeň

Neuroendokrinní tumory představují relativně málo četnou skupinu onemocnění v populacích různých zemí. Jejich roční incidence se pohybuje mezi 2,5 – 5/100 tis. obyvatel, nejčastěji jde o neuroendokrinní tumory gastroenteropatické lokalizace.

Prognóza těchto nádorů je relativně dobrá, více než 60% nemocných přežije 5 let od stanovení diagnózy. Dokonce i nemocní s metastatickým postižením jater mají střední dobu přežití 2 – 4 roky.

Nemocní s typickými karcinoidy bronchu bývají obvykle kandidáty úspěšné radikální chirurgické léčby. Nádory se obvykle vyskytují intrabronchiálně či v perihilární lokalizaci, zřídka vyvolávají karcinoidový syndrom a metastazují v méně než 15% případů. U nádorů léčitelných radikálně chirurgicky se v současnosti doporučuje jako minimální výkon lobektomie s disekcí mediastinálních uzlin. Konzervativní léčba typických karcinoidů bronchu je s ohledem na výše uvedené skutečnosti relativně málo častá. Využívá se zejména chemoterapie, bioterapie somatostatinovými analogy a interferonem, v úvahu přicházejí i paliativní invazivní výkony při léčbě jaterních metastáz a metody radioterapeutické. (3,4,5) Posledně zmíněná léčba izotopovými zářiči vázanými na nosiči, s vazbou na somatostatinové receptory, zatím není v České republice dostupná. V našem sdělení podáváme ve formě kazuistik zprávu o pěti nemocných, léčených radiopeptidovou terapií (Peptide Receptor Radionuclide Therapy – PRRT), která se uskutečnila díky spolupráci s německým pracovištěm v nemocnici v Bad Berce.

## Je možné cíleně léčit karcinom plic s přestavbou genu ALK ještě po selhání léčby crizotinibem?

**Pešek M.<sup>1</sup>, Hilker M.<sup>2</sup>, Grossmann P.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika pneumologie a ftezeologie FN Plzeň

<sup>2</sup>Klinik für Herz -, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinik, Regensburg

<sup>3</sup>Šiklův ústav patologie FN Plzeň

Nemocný, 52 letý muž, celoživotní nekuřák, měl v červenci roku 2008 diagnostikován s pomocí VATS adenokarcinom levé plíce s metastázami do obou plic. Pro paramaligní výpotek byla provedena talkáž pleury a nemocný byl postupně léčen kombinací pemetrexed cisplatinou, dále při progresi ve stejném roce erlotinibem, na začátku roku 2009 docetaxelem a posléze až do listopadu 2010 vinorelbinem. Jako první v ČR mu byl zjištěn translokovaný gen anaplastické lymfomové kinázy EML 4-ALK, a byl léčen od září 2011 crizotinibem. Došlo k parciální regresi nálezu. V červenci 2013 byla zjištěna progresie plicního nálezu a generalizace do CNS. Nemocný byl léčen ozářením CNS 30 Gy v 10 dávkách, další chemoterapii již netoleroval. Ve spolupráci s německým pracovištěm v Regensburgu byl zařazen do programu časného přístupu léčby ceritinibem (Zykadia), léčba byla zahájena 30. 7. 2014. V současné době je nemocný ve zlepšeném stavu, léčbu po mírných úpravách dobře toleruje.

# SYMPOZIUM

## Pfizer

Předsedající: Kolek V.

Přednášející:  
Pešek M., Kolek V.



## Výtěžnost vyšetření translokací genu ALK ve vztahu k indikacím cílené léčby krizotinibem

Pešek M., Grossmann P.

**Klinika pneumologie a fizeologie FN Plzeň, Šiklův ústav patologie FN Plzeň**

### Úvod:

Nemocní s pokročilými NSCLC s translokací genu ALK mohou profitovat z cílené terapie krizotinibem. Tato terapie je hrazena z prostředků ZP ve 2. a v dalších liniích za předpokladu pozitivního výsledku vyšetření FISH.

### Metodika:

Na našich pracovištích vyšetřujeme translokace genu ALK u nemocných s pokročilými NSCLC od začátku roku 2011. V našem sdělení hodnotíme výsledky vyšetření celého souboru a u nemocných s pozitivními nálezy pak zjišťujeme počet a stav nemocných léčených krizotinibem i důvody, pro které léčba u dalších pacientů nemohla být zahájena.

### Výsledky:

Od začátku ledna 2011 do 9. 9. 2014 byly vyšetřeny vzorky nádorové tkáně od 550 nemocných, metodou FISH nebylo analyzovatelných 104 vzorků, tedy 18,9%. Z analyzovaných 446 vzorků bylo pozitivních 13, tedy 2,9% analyzovatelného souboru.

Soubor tvoří 13 nemocných, 8 mužů a 5 žen, medián věku 65 let, 11 nemocných mělo adenokarcinomy, dva pacienti karcinomy adenoskvamozní. Hranice positivity užití metody FISH byla 10% pozitivních buněk, rozmezí pozitivit bylo 10 – 72%.

Ze třinácti nemocných byli tři pacienti léčeni krizotinibem, u jedné léčbu právě zahajujeme, další nemocná je t.č. ještě léčena chemoterapií 1. linie. Tři nemocní zemřeli před zahájením programu časného přístupu, další tři pacienti s nízkým stavem výkonnosti zemřeli dříve, než mohla být cílená terapie podána, jeden nemocný je po operaci a radioterapii zatím stabilizován. Dva nemocní z léčby krizotinibem dlouhodobě profitují, jeden je po relapsu nemoci po více než dvouleté léčbě úspěšně léčen dalším inhibitorem ALK. U jedné nemocné došlo v průběhu léčby k rychlé progresi a k úmrtí.

### Závěr:

V našem souboru je patrné relativně vysoké procento FISH nevyšetřitelných vzorků tkáně. Mezi typy nádorů převažují adenokarcinomy. S ohledem na aktuální klasickou dostupnost krizotinibu lze předpokládat cca 50 – 60% pravděpodobnost, že nemocný s translokací genu ALK bude moci absolvovat cílenou terapii. Perspektivně je nutné se zaměřit především na zvýšení výtěžnosti vyšetřovacích metod a urychlení diagnostického procesu.

**Crizotinib v České republice - od časného přístupu k registru IBA.**

**Kolek V., Pešek M., Skříčková J., Grygárková I., Tomášková M., Roubec J., Zemanová M., Koubková L., Čoupkov H., Hejduk K.**

# SYMPOZIUM

## Eli Lilly

Předsedající:

Pešek M., Skříčková J., Kolek V.

Přednášející:

Zemanová M., Krákorová G., Havel L., Roubec J., Salajka F., Koubková L.

**Je možná léčba přípravkem ALIMTA souběžně s paliativní radioterapií?**

**Zemanová M.**

**Je ALIMTA vhodná i u starších pacientů?**

**Krákorová G.**

**Pro kterou podskupinu pacientů je ALIMTA v udržovací léčbě  
nejvýhodnější?**

**Havel L.**

**Není lepší nechat si ALIMTU do 2. linie léčby?**

**Roubec J.**

**Je zachována kvalita života pacientů léčených přípravkem ALIMTA?**

**Salajka F.**

**Jaká je účinnost přípravku ALIMTA v běžné klinické praxi?**

**Koubková L.**

# SYMPOZIUM

# Roche

## **PŘÍNOS AVASTINU V LÉČBĚ SPECIFICKÝCH SKUPIN PACIENTŮ**

Předsedající: Kolek V.

Přednášející:

Skříčková J., Pešek M., Reinmuth Niels

## Postavení bevacizumabu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) v současnosti

**Skříčková J.**

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Angiogeneze hraje významnou úlohu v řadě stádií růstu a progresu všech typů solidních nádorů. Nádory nejsou schopny růstu nad velikost 1 – 2 mm bez tvorby vlastních cév. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) podporuje angiogenezi, která představuje kritický proces pro progresi nádorového onemocnění. VEGF je klíčovým mediátorem angiogeneze, stimuluje růst endotelií. Váže se na VEGFR-2 a heparin. VEGFR-2 je receptor exprimovaný na povrchu nádorové buňky a je zodpovědný za novotvorbu cév v nádorové tkáni.

Inhibitorem VEGFR je bevacizumab (Avastin). Jedná se o humanizovanou monoklonální rekombinantní protilátku proti VEGF.

Klinickou studií II. fáze bylo potvrzeno, že přidání bevacizumabu ke konvenční chemoterapii (karboplatina + paklitaxel) vedlo ke zvýšení odpovědi o 10 % a k prodloužení času do progresu o 3 měsíce u nemocných s pokročilým NSCLC. Rozbor nežádoucích účinků konvenční chemoterapie společně s bevacizumabem vedl k definování nemocných s vysokým rizikem pro tuto léčbu. Jako riziková pacienta pro léčbu bevacizumabem byli označeni nemocní s epidermoidním NSCLC a pacienti s poruchou koagulace, u kterých bylo velké riziko krvácení z dýchacích cest.

Klinická studie III. fáze E4599, do které bylo zařazeno 878 nemocných s NSCLC klinického stadia IIIB a IV, potvrdila, že přidání bevacizumabu ke konvenční chemoterapii prodlužuje medián přežití. Ve skupině nemocných léčených kombinací paklitaxel + karboplatina byl 10,2 měsíce a ve skupině léčených kombinací paklitaxel + karboplatina + bevacizumab 12,5 měsíce.

Další studie III. fáze, AVAiL (Avastin in Lung) potvrdila, že přežití bez známek progresu bylo u léčených bevacizumabem v porovnání s placebem signifikantně delší, střední délka PFS 6,7 vs. 6,1 měsíce.

Na základě výsledků výše uvedených studií byl bevacizumab 24. srpna 2007 v Evropské unii registrován pro léčbu NSCLC. Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě 1. linie nemocných s neresekabilním místně pokročilým a/nebo metastatickým nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Pokud bylo při léčbě kombinací chemoterapie s bevacizumabem dosaženo kontroly onemocnění, podává se bevacizumab do progresu i po ukončení systémové chemoterapie. Jedná se o pokračovací udržovací léčbu. V České republice je podání bevacizumabu možné při dodržení výše uvedených indikací od 1. 3. 2010 a je vázáno na pneumoonkologická centra. V České republice bylo bevacizumabem k 31. 3. 2014 léčeno 134 nemocných. Medián času do progresu je zatím 7,1 měsíce a medián přežití je zatím 16,5 měsíce, což je lepší výsledek než v registračních studiích. Také snášenlivost léčby je velmi dobrá. Bez nežádoucích účinků stupně III a výše bylo 93,3 % léčených nemocných.

**Současné zkušenosti s výběrem pacientů k léčbě bevacizumabem****ve FN Plzeň****Pešek M., Krákorová G., Vojtíšek R.**

Klinika pneumologie a fizeologie FN Plzeň

Autoři popisují způsob indikace léčby bevacizumabem u nemocných s metastazujícími neskvamozními karcinomy plic na svém pracovišti. V letech 2009 – 2010 získali první zkušenosti s touto léčbou u 12 nemocných, převážně zařazených do klinické studie AVAIL. Tito nemocní neskvamozními karcinomy st. IV měli medián přežití > 18 měsíců.

Od roku 2014 zařadili celkem 14 nemocných, léčba pokračuje úspěšně u 9, předčasně ukončena byla z důvodů progresse nemoci u 3 nemocných a z jiných důvodů u 2 pacientů.

Kazuistika: Nemocný MUDr. J. S., 73 letý emeritní primář dětského oddělení okresní nemocnice, dlouholetý kuřák, měl prokázaný adenokarcinom pravé plic, st. IV, v únoru 2010. V 1. linii léčby byl léčen kombinací Paclitaxel-carboplatina-bevaciumab, s doloženou parciální remisí nemoci. V listopadu 2010 byla pro progresi podána chemoterapie 2. linie pemetrexedem, kdy bylo podáno 6 cyklů léčby. V září 2011 byla pro novou progresi nemoci podána cílená léčba Tarcevou, pro progresi nálezu byla léčba ukončena v červnu roku 2012. Nemocný byl léčen ještě monochemoterapií docetaxelem a paliativním ozářením. Po celou dobu sledování měl dobrou kvalitu života, staral se o bezmocnou manželku. Řídící mutace se v nádorové tkáni nepodařilo prokázat. Nemocný po krátkém zhoršení stavu na sklonku dubna 2013 zemřel dne 13. 5. téhož roku.

Naše pozorování dosahuje celkem 37 měsíční přežití nemocného s generalizovaným NSCLC, u něhož jsme mohli v úvodu podat kombinovanou chemoterapii s bevacizumabem.

## Molecularly unselected NSCLC patients - role of the treatment with bevacizumab

### Niels Reinmuth

Institute: Department of Thoracic Oncology, Lung Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany

Bevacizumab, inhibitor VEGFR, je registrován pro léčbu nemocných s NSCLC a v klinické praxi je používán v 1. linii léčby v kombinaci s režimem obsahujícím platinu.

Pozvání na symposium firmy Roche přijal Dr Niels Reinmuth z pracoviště Lung Clinic v Grosshansdorfu, vedeného Dr Martinem Reckem, které se na léčbu pacientů s NSCLC dlouhodobě soustředí.

V úvodu přednášky bude diskutována role angiogeneze a význam její blokady, spolu s novými poznatky o imunomodulační roli bevacizumabu. V další části bude Dr. Reinmuth hovořit o dlouholeté zkušenosti jejich pracoviště s používáním bevacizumabu u jednotlivých skupin nemocných – nemocných s kardiovaskulární dysfunkcí, léčených antitrombotickou léčbou, s centrálním uložením nádoru, s metastázami v mozku, nemocných s PS 2 a starších nemocných. V závěru přednášky bude prostor pro dotazy účastníků.

Dr Niels Reinmuth underwent medical training at the University of Muenster, Germany, from 1990–1997. In 1998, he completed his doctoral thesis on “A prospective study on prognostic factors in non-small cell lung cancer”. From 1997–1999 he started his medical residency at the University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany, which was then interrupted for a postdoctoral fellowship in the Department of Cancer Biology at the UT M.D.Anderson Cancer Center, Houston, Texas, until end of 2001. Starting in 2002, Niels Reinmuth continued his residency at the Department of Medicine/ Hematology and Oncology, University of Muenster, Germany. In 2005 he moved to the Thoraxklinik Heidelberg, Department of Thoracic Oncology, University of Heidelberg, Germany. After passing his board certifications for “General Medicine”, “Hematology and General Oncology”, and “Pneumology” in 2007, 2008, and 2010, respectively, he was appointed to a Senior Physician. Moreover, he was awarded a post-doctoral lecturing qualification by the University of Heidelberg, Germany. Since 2012, Niels Reinmuth is working as Senior Physician in the Lung Clinic Grosshansdorf, Department of Thoracic Oncology, Grosshansdorf, Germany.

Dr Reinmuth has been a Co-Principal Investigator (Co-PI) in clinical trials since 1997. In 2006, he was co-designing the biomarker programme of a national clinical phase II study. Starting 2012, his involvement into conducting clinical trials has increased to a major extent, now also acting as PI in various trials. His main interests are targeted therapies in non-small-cell lung cancer, new approaches in small-cell lung cancer, and modern therapies in malignant pleural mesothelioma, as well as translational research related to predictive markers.

Dr Reinmuth is member of the German Cancer Society, the German Society of Pulmonology, the International Association for the Study of Lung Cancer, the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO).



# SYMPOZIUM

# Boehringer Ingelheim

## ROZŠIŘUJÍCÍ SE MOŽNOSTI LÉČBY NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Předsedající: Pešek M.

Přednášející:

Skříčková J., Krákorová G., Bajcic P.

Optimalizace prvoliniové léčby pacientů s EGFR mutacemi u pokročilého

NSCLC: zaměřeno na GIOTRIF

**Skříčková J.**

**Praktické zkušenosti s Giotrifem v léčbě NSCLC pacientů vykazujících**

**EGFR mutace**

**Krákorová G.**

**Giotrif ESMO 2014 Update: LUX-LUNG 8**

**Bajcic P.**

# ODBORNÝ PROGRAM

## lékaři

**16. 10. 2014**

Předsedající:

Skříčková J., Ryška A.

**Závažné komplikace onkologické léčby – význam intenzivní péče****Havel D.**

Klinika pneumologie a ftizeologie. FN Plzeň

Lékaři jsou často nuceni rozhodovat o smysluplnosti navyšování terapie u nemocných s malignitou. V našem sdělení se zabýváme případem pacientky na neoadjuvantní onkologické léčbě pro karcinom prsu, u které došlo k rozvoji septického šoku s ARDS při bakteriální pneumonii v terénu infektu pneumocystis jiroveci. S ohledem na nejasný rozsah onkologického onemocnění byla nemocné poskytnuta plná léčba včetně umělé plicní ventilace. Došlo k rozvoji těžkého syndromu Guillain-Barre s přechodnou kvadruplegií a nutností aplikace vysokých dávek imunoglobulinů. Pneumocysty byly rezistentní na konvenční léčbu, jako terapie 2. linie byla zvolena kombinace klindamicinu s primaquinem. Rozvinuly se další komplikace (fibrilace síní, deprese, nozokomiální infekty, alergická reakce na antibiotika). Pacientka byla na jednotce intenzivní péče hospitalizována cca 2,5 měsíce. Léčba byla úspěšná, následoval překlad na chirurgickou kliniku k operaci prsu. Biopsticky byla v místě tumoru pouze jizva, maligní elementy nebyly prokázány. Pacientka byla dimitována v dobrém stavu do domácí péče.

## Spolupráce spádových pracovišť a pneumoonkocenter

### **Košatová K.**

Pneumoonkologie, Onkologické odd., Nemocnice Na Homolce, Praha

Přednáška se zaměří na stávající možnosti a limity spolupráce periferních pracovišť, jak ambulantních, tak lůžkových s pneumoonkocentry v léčbě pacientů s NSCLC. Budou ukázány strategie léčeb v reálné praxi.

**Strategie léčby NSCLC u pacientů s pozitivní EGFR mutací (léčba v 1. linii)****Krejčí J., Havel L., Pauk N.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Generalizovaný nemalobuněčný karcinom je prognosticky špatně léčitelným nádorem, jehož hlavním cytostatickým prvkem byl po dlouhá léta platinový derivát. S medicínským pokrokem se nemocným zvýšila šance na delší přežití. Velký podíl v tomto posunu má i molekulární genetika – pomáhá nám určit optimální léčebnou cestu.

Objevení aktivační mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) je spojeno s výbornou léčebnou odpovědí tzv. cílené léčby. Doposud byly u nemocných s pozitivní mutací použity v 1. linii léčby erlotinib a gefitinib (často jsou nazývány reverzibilní TK inhibitory první generace). Nyní se dostává do praxe ireverzibilní inhibitor druhé generace, afatinib. V praxi nám tak vyvstává otázka, který z léků je pro nemocného tím pravým....



**Budoucí možnosti a strategie cílené léčby NSCLC založené na detekci****řídících mutací****Koubková L.**

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Pokrok v porozumění biologii karcinomu plic byl umožněn rozvojem příslušných molekulárně genetikých metod testování a v současnosti je doprovázen vývojem nových, cílených léčivých přípravků.

Pro léčbu pacientů s EGFR pozitivní mutací standardně používáme reverzibilní blokátory TKI erlotinib a gefitinib (1. generace) a afatinib (ireverzibilní blokátor 2. generace). Léčebný efekt první generace TKI není trvalý, po 10 - 12 měsících léčby se u části pacientů rozvíjí rezistence (de novo nebo získaná) a jejich nemoc progreduje. Obdobné výsledky jsou zatím pozorovány i u afatinibu. Získaná rezistence, tedy rozvoj rezistence u pacientů dříve senzitivních k TKI, je nejčastěji prokazována jako sekundární mutace v exonu 20 na pozici 790 (T790M). Klinický dopad identifikace této mutace u pacientů léčených TKI je stále ještě předmětem výzkumu i retrospektivních analýz dříve provedených klinických studií. Nadějnými se zdají být dosud publikované výsledky klinických studií s TKI inhibitory 3. generace (přípravky AZ9291, CO-1686, WZ-4002), které inhibují nádory pozitivní na EGFR mutace včetně T790 a neovlivňují WT EGFR. V budoucnosti uvidíme, jakou roli budou tyto přípravky hrát v klinické praxi.

Dalším způsobem, jak prodloužit efekt léčby, je využití kombinace léčivých přípravků s různým mechanismem účinku. Na kongresu ASCO 2014 byly prezentovány výsledky ze studie fáze II J025567 - první randomizovaná, kontrolovaná, prospektivní studie hodnotící kombinační léčbu TKI (erlotinib) spolu s blokátorem angiogeneze (bevacizumab) v 1. linii léčby EGFR+ nemocných. Studie proběhla na asijské populaci, do studie byli zařazeni TKI-naivní, EGFR+ pacienti. Ve studii J025567 dosáhla skupina pacientů léčených kombinací erlotinib + bevacizumab mediánu PFS 16,0 měsíců vs. 9,7 měsíců v rameni s monoterapií (HR = 0,54; p = 0,0015), dosažené OS zatím nebylo možné hodnotit. Jednotlivé typy mutací byly hodnoceny zvlášť a pro pacienty s delecí v exonu 19 byly prezentované výsledky ještě povzbudivější: medián PFS 18,0 měsíců pro léčbu kombinací vs. 10,3 měsíce pro léčené monoterapií. Kombinace obou přípravků byla dobře snášena, výskyt vážných nežádoucích účinků byl v obou ramenech obdobný. V rameni s kombinací byl pozorován větší počet nežádoucích účinků, který byl způsoben výskytem hypertenze. Obdobná je situace u ALK pozitivních pacientů. V současnosti máme pro tyto pacienty k dispozici přípravek crizotinib, který je selektivním inhibitorem ALK a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Jedná se o 1. generaci ALK inhibitorů. K rozvoji rezistence na léčbu crizotinibem dochází postupně u většiny pacientů. K mechanismům rozvoje získané rezistence k ALK inhibitorům patří: sekundární mutace v ALK genu, nárůst počtu kopií, rozvoji rezistence centrálního nervového systému a také mechanismy ne zcela související s ALK genem (amplifikace KIT, KRAS a EGFR mutace, amplifikace MET aj). V klinickém programu už jsou testovány ALK inhibitory 2. generace (alectinib, ceritinib, AP26133), které vykazují aktivitu jak u ALK-naivních nemocných, tak u nemocných se získanou rezistencí. Je pravděpodobné, že léčebné schéma pro pacienty ALK+ bude v budoucnu rozšířené o další linie a možná i o další léčebné kombinace.

Schopnost nádorových buněk reagovat na změny ve svém okolí, schopnost vyvinout rezistenci k použité léčbě, heterogenita tumoru, komplexní povaha signálních drah a jejich vzájemná provázanost budou ještě dlouhou dobu vyžadovat naši plnou pozornost a také pozornost spolupracujících oborů.

**SYMPOZIUM**

**AstraZeneca**

**17. 10. 2014**

**NEZODPOVĚZENÉ OTÁZKY UŽITÍ EGFR TKI V LÉČBĚ NSCLC**

Předsedající:

Pešek M.

Přednášející:

Ryška A., Skříčková J., Koubková L.

## Testování mutací EGFR - jaké jsou možnosti být lepší než doposud?

**Ryška A.**

Fingerlandův ústav patologie, FN HK

## Má lokalizace aktivační mutace vliv na výsledek léčby gefitinibem?

**Skříčková J.**

Klinika nemocí plicních a TBC, FN Bohunice

## Jak dál po selhání EGFR TKi?

**Koubková L.**

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

# ODBORNÝ PROGRAM

## lékaři

**17. 10. 2014**

Předsedající:

Pešek M., Krákorová G.

## Mimojícnová refluxní choroba a bronchogenní karcinom

**Pešek M.<sup>1</sup>, Bednářová V.<sup>1</sup>, Sedláčková-Turková T.<sup>2</sup>, Fremundová L.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika PNE FN Plzeň, <sup>2</sup>ÚKBH FN Plzeň, <sup>3</sup>1. LK FN Plzeň

### Úvod:

Mimojícnový reflux je uváděn jako rizikový faktor vzniku karcinomu jícnu, faryngu a laryngu. Uplatňuje se i v patogeneze rozvoje CHOPN, idiopatických plicních fibróz i extrinzických alergických alveolitid. Tyto choroby představují významný rizikový faktor vzniku plicních karcinomů.

### Metodika a pacienti:

U nemocných s morfologicky ověřenými karcinomy plic jsme provedli i kromě podrobného klinického vyšetření i vyšetření hladiny pepsinu ve sputu či ve slinách, s využitím diagnostické metody Peptest, Hull, G.B. Nověji odečítáme koncentrace pepsinu z kalibrační křivky pomocí speciální čtečky dodané výrobcem.

### Výsledky:

Vyšetřili jsme sekret z dýchacích cest u 47 nemocných s ověřeným karcinomem plic, šlo o 30 mužů a 17 žen. Pozitivní průkaz pepsinu jsme zjistili celkem u 31 nemocných (75,6 %), pozitivní nález v rozmezí 59 - 250 ng/ml mělo 19 nemocných (43,1 %), slabě pozitivní nález v rozmezí 25 - 57 ng/ml byl zjištěn u 12 pacientů (21,6 %), u 10 nemocných (27,2 %) byl nález uzavřen jako negativní,

u 3 nemocných se vyšetření nezdařilo pro abnormální viskozitu sekretu. Z hlediska frekvence výskytu EER nebyly zjištěny rozdíly mezi muži a ženami.

### Závěr:

Průkaz pepsinu v sekretech dýchacích cest dokazuje přítomnost mimojícnových refluxů. Pepsin může působit jakožto karcinogen v oblasti polykacích a dýchacích cest, v případě nádorů laryngu je prokázáno experimenty na zvířeti, že je schopen potencovat účinky jiných chemických karcinogenů. Pepsin a případně i žlučové kyseliny obsažené v refluxátech mohou kromě stimulace nádorového růstu navíc vyvolávat i exacerbace plicních chorob provázejících bronchogenní karcinom (CHOPN, bronchiální astma, intersticiální plicní fibrózy, bronchiektázie) a komplikovat tak průběh a terapii základního onkologického onemocnění. Vyšetření mimojícnového refluxu by podle našich předběžných zkušeností mělo být zvažováno i v rámci předoperačního vyšetření s ohledem na prevenci perioperačních zánětlivých komplikací.

**Kazuistika****Aubrecht J.**

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

V naší kazuistice popisujeme případ 61 leté pacientky s generalizovaným adenokarcinomem levé plíce s aktivační mutací EGFR s recentně zahájenou léčbou gefitinibem, kterou jsme hospitalizovali na naší klinice pro masivní tenzní fluidopneumotorax vlevo. Laboratorně jsme zjistili elevaci zánětlivých parametrů, pleurální punkcí byl prokázán empyém. Následně jsme provedli hrudní drenáž vlevo a zahájili proplachy pleur. Dutiny Persterilem a empirickou ATB terapii (ceftriaxon + klindamycin). Po kultivačním průkazu etiol. agens (Str. intermedius) jsme změnili ATB léčbu na penicilin, s krátkým časovým odstupem došlo k výraznému poklesu zánětlivých parametrů. Pro metastatické postižení mozku jsme rovněž zahájili plánované ozařování mozku dle posledních doporučení ESMO. Dle kontrolního low-dose CT plic byla patrná regrese levostranného výpotku, přetrvával ale levostranný PNO. Pacientka tak byla nadále ponechána na aktivním hrudním sání, bronchoskopicky byla vyloučena bronchopleurální píštěl. Další stav pacientky se ovšem zkomplikoval opětovnou recidivou pleuritidy vlevo, kvůli níž byla opětovně nasazena ATB terapie.

Pacientka je v současné době nadále hospitalizována na naší klinice, PNO je řešen ponecháním Heimlichovou chlopní. V kazuistice se zamýšlíme nad možnou souvislostí mezi léčbou inhibitory EGFR a vznikem empyému při narušení fyziologických hojících procesů, jak je popisováno v zahraničních člancích.



## The START study-final results

### **Havel L.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Bulovka

## Imunoterapie v léčbě karcinomu plic

### Koubková L.

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Navzdory léčebným snahám, při nepřítomnosti EGFR mutace či ALK translokace je medián přežití u pokročilého onemocnění okolo jednoho roku. Na rozdíl od melanomu nebo karcinomu ledvin, kde imunoterapie má již v léčbě těchto onemocnění své místo, výsledky u karcinomu plic byly donedávna neuspokojivé. Teprve další poznání buněčných a molekulárních mechanismů v imunitním systému vede v současné době k renesanci zájmu o tuto léčebnou modalitu i u karcinomu plic.

Jedná se o zcela odlišný způsob léčby nádorového onemocnění, který není zaměřený na samotný nádor, ale na imunitní systém. Cílem je podpořit imunitní systém pacienta, aby mohl nádorové buňky eliminovat.

Zájem je věnován zejména blokádě kontrolních imunitních bodů, které inhibují fyziologické imunitní mechanismy a antigen specifické imunoterapii vakcínami. Mezi zkoušené vakcíny patří např. MAGE-A3, L-BLP25, Belagenpu-matucel-L, rHU-EGF, TG4010.

Léčba blokádou kontrolních imunitních bodů (Immune Checkpoints) zahrnuje monoklonální protilátka blokující CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) - Ipilimumab a protilátka blokující receptor PD1 (membránový protein programované buněčné smrti) - Nivolumab, MK-3475 (Pembrolizumab) a jeho ligand PD-L1 - MEDI4736, MPDL3280A.

Při imunoterapii musíme počítat s tím, že nástup účinku může být opožděný, neboť aktivace imunitního systému může trvat řádově týdny až měsíce. To znamená, že i nové léze, které se během této doby objeví, mohou později regredovat. To vše je impulzem k tvorbě nových kritérií hodnocení léčebné odpovědi, tzv. immune-related response kriteria.

Zůstává však stále mnoho nezodpovězených otázek. Nutné je objasnění prediktivních biomarkerů, které povedou k lepší selekci pacientů, kteří budou mít z imunoterapie prospěch, správného načasování imunoterapie, kombinace s konvenční léčbou, léčbou cílenou či kombinace jednotlivých imunoterapeutických modalit. Nové léčebné postupy, které posilují imunitní systém v boji proti rakovině plic, jsou proto předmětem probíhajícího výzkumu.

## Právo a úhrady zdravotní péče

**Dostál O.**

# ODBORNÝ PROGRAM

## lékaři

**17. 10. 2014**

Předsedající:

Zemanová M., Minárik M.

## Molekulární patologie nemalobuněčného karcinomu plic: Kouzlo pohledu na nádor opravdu zblízka

**Minárik M.**

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

Od uvedení prvního nízkomolekulárního reverzibilního inhibitoru EGFR dráhy (gefitinib) před 11 lety se biologická léčba stala základním nástrojem v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic. Zásadní význam pro zvýšení léčebného efektu bylo pochopení detailního mechanismu účinku vedoucí k cílenému podávání vybraným skupinám pacientů. Především u nemocných s nádory nesoucími specifické somatické genové mutace je účinek značný. Jedná se o bodové mutace uvnitř intracelulární domény genu EGFR, jejichž přítomnost významným způsobem snižuje afinitu k ATP a tím dává možnost pro kompetitivní inhibici nízkomolekulárními ligandy s reverzibilním (gefitinib, erlotinib) či ireverzibilním (afatinib) účinkem. Současně bylo popsáno několik markerů, jejichž přítomnost indikuje naopak lékovou resistenci, mezi nejvýznamnější patří somatická mutace T790M genu EGFR a G12C genu KRAS. Vedle již zmíněných somatických genových mutací predikujících úspěšnost či resistenci anti-EGFR terapie byly následně objeveny významné role dalších typů genových mutací, především přítomnost fúzního genu EML4-ALK a přestaveb genů RET a ROS1 pro terapii dalším nízkomolekulárním inhibitorem crizotinibem.

Prediktivní vyšetřování výše uvedených poruch se stalo dnes již neodmyslitelnou součástí diagnosticko-terapeutického procesu. Vedle těchto markerů, které byly již zavedeny do rutinní praxe se zkoumají i biomarkery metylační inhibice (epigenetické markery) nebo regulátory genové exprese na bázi RNA interference (mikro RNA, miRNA). Nedávné výsledky studia nádorového genomu navíc naznačují silnou podobnost molekulárních pochodů probíhajících v nádorových buňkách u zcela odlišných typů solidních nádorů. Ukazuje se tak, že význam nádorové genomiky se bude dále posouvat od prostého genetického testování přítomnosti či absence několika málo prediktorů k přesnému určení molekulárního podtypu. Komplexní genomické profilování se tak s velkou pravděpodobností stane základním nástrojem moderní patologické diagnostiky.

**Konkomitantní chemoradioterapie nemalobuněčného karcinomu plic****- zkušenosti a perspektivy****Zemanová M.**

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**Kontakt:**

MUDr. Milada Zemanová, PhD.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Tel: +420 224966763, Fax: +420 224 966 771

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

**Úvod:**

Bronchogenní karcinom je v České Republice příčinou přibližně 6000 úmrtí ročně. NSCLC tvoří většinu (80 %) všech plicních tumorů a přibližně 30 – 35 % těchto pacientů má v době diagnózy lokálně pokročilé a inoperabilní, ale nikoli metastatické onemocnění. Základní léčebnou modalitou v tomto stadiu je od 80 let minulého století radioterapie (RT). Jak prokázala metaanalýza z roku 1995 [1], přidání sekvenční chemoterapie (CHT) k radikální radioterapii prodlužuje přežití. Ovšem prognóza těchto pacientů zůstává špatná, s 3 letým přežitím přibližně 14 %. Později bylo prokázáno, že konkomCHRT je účinnější, než sekvenční postup [2, 3], nebo než RT samotná [4]. Dosud však není definován optimální léčebný režim a je nastolena celá řada otázek týkajících se kombinace a dávek použitých cytostatik, délky terapie, dávky a frakcionace RT. Jednou z řešených otázek v užití konkomCHRT je, zda je účinnější zařadit RT na samý začátek léčby nebo až po několika cyklech indukční CHT. Jednoznačnou odpověď zatím klinický výzkum nepodává, i když některé prezentované studie [5] svědčí ve prospěch časného zahájení RT, podobně jako se osvědčilo v případech malobuněčného karcinomu. Obvyklejším postupem je podání 2 cyklů indukční CHT a následně konkomCHRT [6].

Radioterapie by měla být zahájena nejpозději po druhém cyklu chemoterapie, jinak narůstá riziko lokální progresse a nemožnosti podat radikální dávku záření. Prospěch indukční nebo konsolidační chemoterapie před nebo po vlastní konkomitantní chemoradioterapii nebyl prokázán, ale publikované studie neměly statistickou sílu prokázat rozdíl mezi 2 (během ozařování podávané) nebo 4 cykly chemoterapie. Většina autorů se nyní přiklání k podání chemoterapie v délce 4 cyklů, které by měly zajistit nejlepší systémový účinek pro kontrolu mikrometastáz. Obvyklou radiační dávkou je normofrakcionace 60 – 70 Gy po dobu 6 – 7 týdnů. Studie s eskalací dávky z 60Gy (Standard Dose – SD) na 74 Gy (High Dose – HD) byla prezentována v roce 2013 na ASCO a následně IASLC konferenci a bylo prokázáno horší celkové přežití v rameni s vysokou dávkou (SD vs HD: 28,7 vs 19,5 měsíce,  $p = 0,0007$ ), přičemž četnost příčin úmrtí byla v obou ramenech shodná – nádor plic (72,2 % vs. 73,5 %) ( $p = 0,84$ ). Dřívější úmrtí se přičítá toxicitě vyšší dávky, ale není vůbec zřejmé, proč je vyšší dávka spojena i s horší lokální kontrolou – četnost lokální progresse po 18 měsících sledování byla 25,1 % vs. 34,3 % pro SD a HD pacienty ( $p = 0,03$ ) [7]. Standardem tedy zůstává nižší dávka 60 Gy. Přínos konkomitantní radioterapie byl prokázán i v paliativním režimu u pacientů, kde nebylo možné podat radikální dávku záření [8], přežití bylo prodlouženo na 12,6 měsíce v rameni s časnou konkomitantní chemoradioterapií proti 9,7 měsíce v rameni s chemoterapií samotnou. Konkomitantní chemoradioterapie je převažujícím léčebným postupem (nad 90 %) hlavně v USA, Kanadě a v Austrálii, zatímco v západní Evropě, Asii a Jižní Americe klesá podíl konkomitantního postupu na 66 % a ve východní Evropě se indikuje konkomitantní chemoradioterapie jen u 28 % pacientů [9]. Důvody, proč se tento prokazatelně neúčinnější postup u nás nevyužívá v plném rozsahu, nejsou jasně pojmenované a měly by být důležitým tématem v diskuzi mezi péči poskytujícími odborníky.

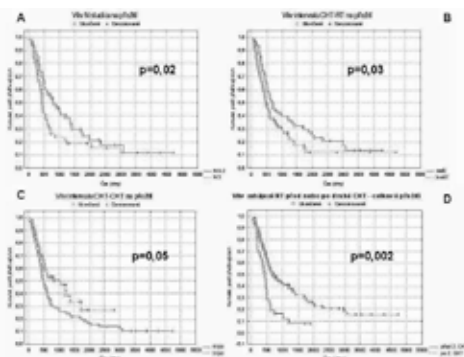
Cílem retrospektivní studie u souboru nemocných s lokálně pokročilým a primárně inoperabilním NSCLC, léčených konkomCHRT na našem pracovišti od roku 1996, byla analýza celkového přežití a přežití bez progresu celkové, lokální nebo vzdálené ve vztahu ke klinickým a léčebným proměnným, kterými jsou pohlaví, věk, performance status (PS), stadium, histologický typ, stupeň anemie, dávka záření, interval mezi zahájením CHT a RT, režim CHT. Dále byl proveden přehled četnosti a lokalizace recidiv.

### Materiál a metody:

V období 4/1996 až 9/2008 bylo indikováno k radikální konkomitantní chemoradioterapii pro lokálně pokročilý a primárně inoperabilní NSCLC 133 nemocných (98 mužů, 35 žen) o průměrném věku 62 let. Radioterapie byla předepsána v dávce 59,4–60 Gy/ 30 – 33 frakcích 1 x denně. Chemoterapie byla podávána ve složení cisplatin/ vinorelbin ve čtyřtýdenním cyklu, od roku 2002 v třítydenním cyklu, celkově 4 cykly. V 7 % případů byl konkomitantně podáván paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup>. Individuálně byla po ukončení konkomitantní chemoradioterapie indikována operace. Celkové přežití bylo podrobeno regresní analýze podle těchto proměnných: pohlaví, věk, stav výkonnosti (PS), stadium, histologický typ, skutečná dávka radioterapie, interval mezi zahájením chemoterapie a radioterapie a režim chemoterapie.

### Výsledky:

V celém souboru byl zjištěn medián přežití 19,4 měsíce a 5 leté přežití 21 %. Recidiva nastala v 20 % jen lokálně, v 13 % současně jako lokální i vzdálená progresse a ve 30 % případů jako vzdálené metastázy, v 17 % nebyla lokalizace recidivy zjištěna. Mozek byl prvním místem recidivy v 14 % případů. 13 % pacientů podstoupilo operaci, v 59 % z nich bez residuálního nádoru. Multivariační analýza prokázala delší přežití u delšího intervalu mezi zahájením chemoterapie a radioterapie ( $p = 0,003$ ), prognostický význam resekce (0,00009), navíc jako nezávislé faktory pro delší přežití byly stanoveny tyto parametry: ženské pohlaví ( $p = 0,025$ ), vyšší dávka radioterapie ( $p = 0,02$ ) a třítydenní cyklus chemoterapie ( $p = 0,001$ ).



Obrázek 1. Významné rozdíly v přežití podle různých proměnných

- A: křivky přežití pro N-stadium N0-N2 versus N3 ( $p = 0,02$ )  
 B: křivky přežití pro interval mezi začátkem chemoterapie a radioterapie nad a pod mediánem ( $p = 0,03$ )  
 C: křivky přežití pro třítydenní versus čtyřtýdenní interval chemoterapie ( $p = 0,05$ )  
 D: křivky přežití při zahájení radioterapie před 2. cyklem chemoterapie nebo po 2. cyklu chemoterapie ( $p = 0,002$ )

### Závěry:

Konkomitantní chemoradioterapií lokálně pokročilého NSCLC jsme dosáhli přežití srovnatelného s výsledky v randomizovaných studiích fáze III, medián 19 měsíců, 3 leté přežití 32 % a 5 leté přežití 21 %. Hlavní příčinou selhání léčby byly vzdálené metastázy, a to nejčastěji v mozku. Faktory spojené s lepší prognózou přežití v multivariační analýze byly: 100 % dávky RT, interval mezi zahájením CHT a RT delší než medián, zahájení RT po druhém cyklu CHT a provedení radikální operace. Význam operace je nutno hodnotit obezřetně, protože byla provedena u pacientů s žádným nebo velmi malým residuem choroby.

**Literatura:**

1. Anonymous. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small Cell Lung cancer Collaborative Group. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
2. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2003; 22: 621 (abstr 2499).
3. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.
4. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Annals of Oncology* 2006; 17: 473-483.
5. Bonomi P, Curran W, Choy H, et al. Randomized 3-arm phase II study of paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Report of Locally advanced Multimodality protocol (LAMP)- ACR 427. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 2): S77.
6. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191-4198.
7. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Radiation Therapy Oncology Group A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *J Clin Oncol* 2013, 31(15S), Abstract No: 7501.
8. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, Helbekkmo N, Fløtten Ø and Aasebø U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *British Journal of Cancer* (2013) 109, 1467–1475 | doi: 10.1038/bjc.2013.466
9. Thatcher N, Shepherd FA, Mitchell P, Socinski MA, Paredes A, Lambrechts M, Zemanova M et al. Geographic differences in the combined-modality treatment of stage III unresectable non-small cell lung cancer: Results from a global phase III trial of tecemotide (L-BLP25). *Journal of Thoracic Oncology* • Volume 8, Supplement 2, November 2013, abstract 02.01, pp S135



## Účinnost biologicky cílené léčby u podtypů EGFR senzitivních mutací

**Pešek M.**

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Mutace genu pro receptor EGF jsou známy jako prediktor účinnosti inhibitorů tyrozinkinázy gefitinibu, erlotinibu a afatinibu. Výsledky klinických studií zpravidla hodnotí efekt léčby TKI ve vztahu k nejčastějším mutacím genu EGFR, tedy delečním mutacím na exonu 19 a bodovým mutacím přítomným na exonu 21. Tyto mutace představují 85 – 90 % všech zatím známých mutací genu EGFR a obvykle jsou zmiňovány jako TKI senzitivní mutace i jako indikátor léčby uvedenými léky v 1. léčebné linii.

Autoři diskutují v literatuře publikované rozdíly v účinnosti jednotlivých TK inhibitorů u podtypů EGFR mutovaných karcinomů plic. Konstatují, že prognosticky nejméně příznivé podskupině pacientů s mutacemi na exonu 19 se vlivem cílené léčby TK inhibitory nabízejí lepší vyhlídky než nemocným s ostatními dosud známými mutacemi genu EGFR. Rozdíly ve výsledcích publikovaných studií mohou být zapříčiněny např. rozdílnými komparátory, pokud jde o chemoterapii, ale mohou být ovlivněny i kuřáckým statutem nemocných či jejich rozdílným stavem výkonnosti.

Diskutovanou otázkou je často porovnávání citlivosti jednotlivých podtypů EGFR mutací či jejich kombinací k v současnosti dostupným inhibitorům tyrozinkinázy. Předložená analýza vychází z výsledků publikovaných studií i z našich zkušeností.

Jako první upozornili na rozdíly v klinickém průběhu nemocných s mutacemi exonu 19 a 21, kteří byli léčeni gefitinibem či erlotinibem, Rielly a spol. Analyzovali výsledky vývoje onemocnění u 70 nemocných s oběma hlavními mutacemi genu EGFR. 43 nemocných mělo mutace na exonu 19, 27 na exonu 21. Medián přežití všech nemocných činil 20 měsíců, nemocní s mutacemi exonu 19 měli medián přežití 34 měsíců ve srovnání s 8 měsíci, které byly zjištěny u nemocných s mutacemi na exonu 21. Rozdíly v mediánech přežití byly v této studii prokázány i v závislosti na kuřácké anamnéze nemocných.

Studie Jackmana a spol., publikovaná ve stejném roce, rovněž prokázala rozdíly ve střední době přežití mezi nemocnými s mutacemi na exonu 19 ve srovnání s mutacemi na exonu 21 – 38 vs. 17 měsíců, spolu s trendem vyšší frekvence léčebných odpovědí a delšího času do progresu onemocnění, rovněž ve prospěch nemocných s nádory s mutacemi na exonu 19 (73% vs. 50%, 24 vs. 10 měsíců). Vyšší frekvence léčebných odpovědí ve zmiňovaném souboru byla spojena s léčbou gefitinibem v porovnání s erlotinibem (78% vs. 33%) mezi nemocnými léčenými gefitinibem či erlotinibem však nebyly prokázány rozdíly v čase do progresu nemoci či délce celkového přežití.

Studie IPASS uvádí při srovnání časů do progresu nemoci u nemocných léčených gefitinibem ve srovnání s nemocnými léčenými v 1. linii chemoterapií delší časy do progresu u obou částých senzitivních mutací. Celkové přežití je však lepší než u chemoterapií léčených pouze u nemocných léčených gefitinibem s mutacemi na exonu 19.

Studie EURTAC udává lepší časy do progresu i celkového přežití při léčbě erlotinibem ve srovnání s chemoterapií u obou typů mutací, PFS činilo u mutací na exonu 19 při léčbě erlotinibem 11,2 měsíce, nemocní léčení chemoterapií (cisplatina s docetaxelem či s gemcitabinem) měli čas do progresu nemoci 4,6 měsíce. Střední doba života se nelišila, činil 24,9 měsíce proti 22,1 měsíce. U mutací na exonu 21 byly PFS 8,4 proti 6 měsícům, celková doba přežití byla u obou souborů, nemocných léčených erlotinibem a chemoterapií stejná – 17,7 měsíce. V této studii byl rovněž prokázán rozdíl podle typů mutací na exonu 19 v souvislosti s tím, zda se jednalo o mutace ELREA vs. non ELREA, tzv. non ELREA mutace byly z hlediska délky časů do progresu výhodnější. Střední časy přežití nemocných se nelišily s ohledem na cross over podávaných léčebných modalit.

Rozdíly v účinnosti léčby podle typů mutací prokázaly ještě studie LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 při porovnání afatinibu v 1. linii ve srovnání s chemoterapií. Zatímco čas do progresu nádorů byl delší u obou typů mutací ve srovnání s chemoterapií, celkové přežití bylo při cílené léčbě afatinibem delší pouze u mutací na exonu 19.

Studie NEJ002 neprokázala mezi oběma mutacemi rozdíly v přežití, u obou byla léčba gefitinibem výhodnější než chemoterapie.

Studie WJTOG 3406, studie OPTIMAL i studie ENSURE udávají pouze časy do progresu onemocnění ve prospěch cílené léčby ve srovnání s chemoterapií u obou typů mutací s celkovým trendem výhodnějším pro mutace na exonu 19, střední doby přežití v závislosti na typech mutací však autoři neuvádějí. Studie IFUM fáze IV uvádí delší časy do progresu u mutací na exonu 19 - ORR 72,5% vs. 63,6% - u mutací na exonu 21. Většina prací věnovaná problematice však rozdíly podle typů sledovaných mutací nezmiňuje.

V závěrečné části sdělení se autor věnuje problematice EGFR mutací komplexních a mutací vzácných s ohledem na možný přínos léčby tyrozinkinázovými inhibitory.

**Molecular profile based decision support in precision oncology****Petak I., MD Ph.D.**

KPS Diagnosztika Zrt., Retek u. 34, 1024 Budapest, Maďarsko, petak@kpsdx.com

This year, Harvard's Dana Farber Cancer Center started to use a multi gene panel to scan specific regions by Next-Generation Sequencing in genes known to affect tumor growth in case of each cancer patients they treat at their clinic. At the same time a survey was conducted among oncologists about the clinical relevance of molecular profiling: 1 25% of the respondering physicians answered that it is necessary to do a molecular diagnostics test for more than 90% of their patients.

The aim of this study was to analyse the potential clinical relevance of next generation sequencing of a 58 gene panel in 295 solid tumors. Oncompass expert system was used for the molecular interpretation.

Driver mutations were detected in 75% of the investigated samples from which 1 driver was found in 24%, 2 drivers in 19%, 3 drivers 18% and 4+ drivers in 11% of the cases. Targeted compounds in a positive association with the molecular profile have found in 80%, targeted drugs that are already in clinical use has found in 45% of the cases. We have found clinically relevant and molecular matching clinical trials in 86,7% of the cases.

Our conclusion is that if we can link the results of molecular profiling to compounds in clinical trials, the chance of potential clinical relevance of molecular profiling is close to 90%.

1. Gray SW et al. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1317-23.

**Léčba pacientů s EGFR WT typem NSCLC a analýza používání erlotinibu ve****2. linii léčby pacientů s NSCLC (registru TULUNG)**

**Roubec J.<sup>1</sup>, Skříčková J.<sup>2</sup>, Pešek M.<sup>3</sup>, Kolek V.<sup>4</sup>, Havel L.<sup>5</sup>, Petruželka L.<sup>6</sup>, Zemanová M.<sup>6</sup>, Vašáková M.<sup>7</sup>, Černovská M.<sup>7</sup>, Marel M.<sup>8</sup>, Koubková L.<sup>8</sup>, Salajka F.<sup>9</sup>, Porzer B.<sup>1</sup>, Vyzula R.<sup>10</sup>, Čoupková H.<sup>10</sup>, Kořatová K.<sup>11</sup>, Hejduk K.<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>Klinika TBC a respiračních nemocí, FN Ostrava, <sup>2</sup>Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, <sup>3</sup>Klinika nemocí plicních a TBC FN Plzeň, <sup>4</sup>Klinika plicních nemocí a TBC FN a UP Olomouc, <sup>5</sup>Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce Praha, <sup>6</sup>Onkologická klinika VFN a 1. LF UK Praha, <sup>7</sup>Pneumologická klinika 1. LF UK Thomayerova nemocnice Praha, <sup>8</sup>Pneumologická klinika 2. LF a FN Motol Praha, <sup>9</sup>Plicní klinika FN Hradec Králové, <sup>10</sup>Klinika komplexní onkologické péče MOU Brno, <sup>11</sup>Oddělení klinické onkologie Nemocnice Na Homolce Praha, <sup>12</sup>Institut biostatistiky a analýz MU Brno

Přes řadu terapeutických pokroků zůstává NSCLC na předních místech v úmrtnosti související s onkologickým onemocněním. Klíčovým faktorem je, že většina onemocnění je diagnostikována ve stádiích III - IV, která mají velice negativní prognózu a ve kterých již nelze využít kurativní strategii léčby. Z dalších faktorů je důležité jmenovat vyšší věk nemocných, kuřáctví a značný podíl komorbidit.

Velkým přínosem jsou přípravky molekulárně cílené léčby. Jednou z nejvýznamnějších skupin těchto přípravků, používaných v léčbě NSCLC, jsou inhibitory TKI (erlotinib, gefitinib a afatinib).

Receptor EGFR, přítomný na povrchu buněk, aktivuje nitroibuněčné signální dráhy PI3K-AKT a MAPK a umožní nádorovým buňkám déle přežít a proliferovat. U malé části pacientů (10 – 15% pro kavkazskou populaci) jsou EGFR receptory mutované – v takovém případě používáme TKI inhibitory v 1. linii léčby. U ostatních pacientů můžeme využít léčbu TKI inhibitory ve 2. linii léčby, protože na povrchu jejich buněk jsou receptory EGFR přítomné také, v nemutované podobě, wild-type (EGFR WT).

Erlotinib, reverzibilní blokátor EGFR, je registrován pro léčbu EGFR WT (EGFR wild type) NSCLC ve 2. a 3. linii léčby. Klíčovou studií, prokazující přínos léčby erlotinibem u EGFR WT pacientů byla studie BR. 21 - randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, srovnávající léčbu erlotinibem s placebem ve 2. a 3. linii léčby. Celkové přežití (OS) v rameni s erlotinibem bylo 6,7 měsíce (vs. 4,7 měsíce v rameni s placebem). Poměr rizik (HR) byl 0,73 a studie dosáhla statistické významnosti,  $p = 0,001$ . Použití erlotinibu ve 2. linii léčby je součástí mezinárodních doporučení léčby NCCN a ESMO.

Erlotinib je používán v klinické praxi v ČR od roku 2005 a analýza dat z registru TULUNG tak umožňuje diskutovat účinnost a bezpečnost použití (k 31. 3. 2014). Do analýzy bylo zařazeno 332 pacientů s úplným záznamem. V analyzovaném souboru převažují muži (59,6%), medián věku při zahájení léčby erlotinibem je 65 let (rozmezí 28 - 87 let). V hodnocené skupině pacientů je 38,3%, kuřáků a 39,5% bývalých kuřáků. Histologické vyšetření primárního nádoru potvrdilo v 75,9% případů adenokarcinom (z dalších typů epidermoidní karcinom u 18,1% pacientů). Léčba byla zahajována ve stádiích IIIb/ IV a většina pacientů měla výkonnostní stav PS 0-1 dle ECOG (78,3%). Medián PFS, přežití bez známek progresu, je 2,2 měsíce (95% IS 2,0 - 2,5). Medián OS, celkového přežití, je 6,8 měsíce (95% IS 5,0 - 8,6). Výskyt nežádoucích příhod stupně III a vyšších byl zaznamenán u 16% pacientů, nejčastěji byly hlášeny kožní toxicity (8,7%) a průjem (3%).

Výsledky, kterých je v běžné klinické praxi v ČR dosahováno odpovídají výsledkům pozorovaným v klinických studiích. Cílem léčby ve druhém stádiu NSCLC je zejména kontrola symptomů nemoci a prodloužení života pacientů spolu se zachováním jeho kvality. Důležitým aspektem je tak bezpečnost používané léčby a schopnost řešit výskyt nežádoucích účinků, které podle svého typu a stupně

významně ovlivňují kvalitu života nemocných s NSCLC. Léčba erlotinibem těmto kritériím vyhovuje a výše uvedená data dokumentují, že erlotinib zůstává důležitou součástí léčby pacientů s EGFR WT ve 2. linii léčby.

## Nákladná léčba pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v České republice dle dat registru TULUNG

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

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

<sup>2</sup>Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

<sup>3</sup>Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha

<sup>4</sup>Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc

<sup>5</sup>Plicní klinika, FN Hradec Králové

<sup>6</sup>Plicní klinika FN Motol, Praha

<sup>7</sup>Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

<sup>8</sup>Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>9</sup>Plicní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice

<sup>10</sup>Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

<sup>11</sup>Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>12</sup>Institut biostatistiky a analýzy LF a PŘF MU

### Úvod:

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je v ČR velmi často diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 60 % pacientů obou pohlaví je diagnostikováno v pokročilých stadiích III nebo IV.

V současné době jsou pro léčbu pokročilého NSCLC k dispozici léky ze skupiny cytostatik i léky biologicky cílené léčby, jejichž účinnost při splnění určitých kritérií dává předpoklad delšího přežití. Nutná je přesná morfologická klasifikace NSCLC a nutné je i genetické testování. Počátkem roku 2014 mají stanovenou úhradu bevacizumab, pemetrexed, gefitinib, erlotinib a crizotinib.

Bevacizumab (Avastin) je preparát, který byl jako první v České republice registrován pro léčbu nemocných s NSCLC v 1. linii dle morfologické diagnózy. Jedná se o zástupce biologicky cílené léčby, monoklonální protilátku, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR). V klinických studiích byla prokázána účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v 1. linii v kombinaci s konvenční chemoterapií. V České republice je tento preparát k dispozici pro léčbu NSCLC od 1. 3. 2010 a to pro nemocné s adenokarcinomem.

Pemetrexed (Alimta) patří mezi cytostatika. Jedná se o antifolát působící najednou na více enzymatických cílů („Multitargeted Antifolate“), který inhibuje syntézu jak purinů, tak pyrimidinů. Pemetrexed demonstroval svoji účinnost v monoterapii u pokročilého NSCLC, a to jak v léčbě 1., tak 2. linie. Přípravek Alimta (pemetrexed) 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. 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 a od 1. 5. 2013 má na základě výsledků rozsáhlé studie stanovenou úhradu pro udržovací pokračovací léčbu.

Gefitinib (Iressa) je další možností biologicky cílené léčby pro léčbu nemocných s NSCLC v 1. linii. Jedná se inhibitor tyrozinkinázy EGFR (receptoru epidermálního růstového faktoru). V České republice je od konce února 2011 stanovena úhrada pro léčbu v I. linii. Před podáním je nutný průkaz přítomnosti aktivizační mutace genu pro EGFR. Pro toto molekulárně genetické vyšetření se využívá DNA ziska-

ná z nádorových buněk. Celá řada klinických studií ukazuje jasně, že jenom menšina nemalobuněčných karcinomů plic vykazuje přítomnost aktivační mutace EGFR. Zastoupení této mutace se liší mezi jednotlivými nádorovými subtypy. Nejčastější je u adenokarcinomu, v menším procentu případů se vyskytuje u velkobuněčného karcinomu a zcela vzácně u spinocelulárního karcinomu. Základním problémem při vyšetřování aktivačních mutací je potřeba získat co nejvíce nádorové tkáň. Proto je velmi potřebné stanovit jednotný a přesný sled jednotlivých diagnostických kroků tak, aby se nákladná léčba dostala k indikovaným nemocným s NSCLC.

Erlotinib (Tarceva) má od roku 2005 stanovenou úhradu pro 2. a 3. linii léčby a pro všechny morfologické diagnózy. Od 1. 12. 2013 pak pro 1. linii léčby nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR.

Crizotinib je k dispozici nemocným s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK od 1. 3. 2014. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

Afatinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními EGFR dosud neléčených EGFR TKI nebo léčených pouze chemoterapií. V České republice nemá afatinib zatím stanovenou úhradu, ale na třech pracovištích probíhala studie fáze IV.

Uvádíme základní data nemocných léčených výše uvedenými preparáty. Data 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.

### Výsledky:

U všech 177 (100%) nemocných, kteří byli léčeni gefitinibem, byla prokázána mutace EGFR. Zastoupení jednotlivých typů mutací je uvedeno v tabulce čísla 1.

Tabulka č. 1 Zastoupení jednotlivých typů mutací genu EGFR u nemocných léčených gefitinibem

	N	%
Exon 19	93	52,5
Exon 21	54	30,5
Exon 18	16	9,0
Exon 20	8	4,5
Exon 18 & exon 20	2	1,1
Exon 18 & exon 19	1	0,6
Exon 19 & exon 20	1	0,6
delece 9bp	1	0,6
Nespecifikováno	1	0,6
Celkem	177	100,0%

Medián celkového přežití nemocných léčených gefitinibem (95% IS) je zatím 16,3 měsíce (13,3; 19,2).

Erlotinib má stanovenou úhradu pro léčbu v 1. linii od 1. 12. 2013, proto nejsou zatím pro 1. linii validní data k dispozici. Pokud se bude hodnotit léčba všech 3223 nemocných všemi liniemi celkově, tak velmi dobrého přežití dosahují nemocní PS 0 a to 16,3 měsíce bez ohledu na mutační stav a bez ohledu na linii podání a bez ohledu na morfologickou diagnózu. Pro PS 1 to je 8,8 měsíce.

Pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou bylo po stanovení diagnózy léčeno 421 nemocných s NSCLC. Medián věku byl 63 let, 56 % byli muži. U 97 % byla morfologická diagnóza adenokarcinom. V době zahájení léčby bylo u 85 % nemocných klinické stádium IV. Medián celkového přežití je zatím 11,1 měsíce (9,2;13,1) a čas do progresu 4,9 měsíce (4,2; 5,5).

Ve 2. linii bylo pemetrexedem v monoterapii léčeno 573 nemocných, v 95 % se jednalo o adenokarcinom. Celkové přežití od zahájení léčby pemetrexedem ve 2. linii je zatím 9,7 (8,2; 11,1) měsíce, medián času do progresu 3 (2,7; 3,2) měsíce.

Pemetrexed jako udržovací pokračovací léčba byl indikován u 73 nemocných po léčbě pemetrexedem s cisplatinou. U všech nemocných byla diagnóza adenokarcinomu. Zatím je medián času do progresu od zahájení udržovací léčby 3,5 (2,4; 4,5) měsíce.

Nemocných s NSCLC léčených kombinací bevacizumabu s chemoterapií na bázi platiny je 134. Medián věku 59 let; muži tvoří 63 %. U 90 % nemocných se jednalo o adenokarcinom; u 93 % bylo v době zahájení léčby klinické stádium IV. Nejčastěji byl bevacizumab podáván v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (71 %). Medián celkového přežití je zatím 15,5 (11,7; 21,3) měsíce a čas do progresu 7,1 (6,0; 8,3) měsíce.

Crizotinib má stanovenou úhradu od 1. 3. 2014, Data v registru TULUNG tedy chybí. V rámci časného přístupu byl podáván u 10 nemocných po selhání předchozí léčby a s prokázanou translokací EML4-ALK, 6 mužů, 4 ženy; průměrný věk 56 let, všichni s pokročilým onemocněním klinického stádia IV, u 3 byly prokázány metastázy do CNS. U jednoho nemocného bylo dosaženo kompletní remise, u 2 parciální regrese a u 4 stabilizace nemoci.

#### **Závěr:**

Výše uvedený přehled dokumentuje, že preparáty nákladné léčby jejichž podávání je vázáno na morfologickou diagnózu a/nebo molekulární genetický znak jsou v ČR podávány správně a dosažené výsledky jsou srovnatelné s výsledky registračních studií.

#### **Literatura:**

1. <http://www.svod.cz>
2. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1468–81.
3. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930
4. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. Randomized, double-blind multicentre Phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J. Clin. Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25(18S) (2007) (Abstract LBA7514).
5. Scagliotti G.V. Park K. Patil S. Rolski J. Goksel T. Martins R. Gans S.J.M. Visseren-Grul C. Peterson. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: A risk-benefit analysis of a large phase III study. *European Journal of Cancer.* 45(13), (pp 2298-2303), 2009.
6. Paz-Ares L., de Marinis F. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:247-255
7. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Phase III, randomised, open/label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-slee lung cancer (IPASS). *Ann Oncol* 2008; 19, suppl. 8, LBA2. -191.



**Vícečetné mutace u EGFR+ pacientů****Svatoň M.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>1</sup>, Chudáček Z.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Klinika pneumologie a fizeologie FN a LF UK Plzeň, <sup>2</sup>Radiodiagnostické oddělení FN a LF UK Plzeň

Poznání souvislosti predikčního významu tzv. častých mutací genu EGFR (del19, L858R) s účinností EGFR-TKIs představovalo počátek cílené léčby NSCLC. Avšak nemalá část pacientů má tumor buďto s tzv. nečastými EGFR mutacemi (Rare Mutations“ – součástí dalšího sdělení naší kliniky) nebo s mutacemi vícečetnými. Pro ně v prvotních pracích o EGFR-TKIs scházelo dostatek údajů. Tyto mutace mohou představovat nejen vícečetné mutace EGFR, ale také společné mutace EGFR a další tzv. řídicí mutace. V literatuře byly popsány kombinace EGFR+KRAS, EGFR+ALK, EGFR+BRAF i EGFR+PIK3CA. Donedávné doby se přitom soudilo, že tyto mutace se vzájemně vylučují, ale ukázalo se, že tomu tak (byť v malém procentu případů) není. Účinnost EGFR-TKIs první/druhé generace se liší v závislosti na druhu kombinace daných mutací. Může být různá pro odlišná EGFR-TKIs a dokonce i pro stejnou kombinaci lze najít pozitivní i negativní odpověď na léčbu daným cíleným lékem. Jednoznačné závěry stran citlivosti k léčbě limituje obvykle malý počet pacientů v daných skupinách. S několika příklady léčby pacientů s komplexními mutacemi seznamuje i naše sdělení.

**Denosumab v léčbě kostního postižení u zhoubného nádoru plic****Tomíšková M., Skříčková J.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

**Úvod:**

Metastatické postižení kostí u nemocných se zhoubným nádorem plic vyskytuje často. Významným způsobem ovlivňuje kvalitu života a koreluje i s přežíváním těchto nemocných. Nejčastějším symptomem je bolest, ale kostní metastázy mohou být i nějakou dobu klinicky němé a projeví se až vznikem kostních komplikací (SRE - Skeletal-Related Events). Mezi ně patří především patologické zlomeniny a při postižení obratlů i míšní léze. Při významné osteolýze se může objevit život ohrožující hyperkalcémie. Tím je dále významně ovlivněn průběh onemocnění a zhoršena kvalita života. Kromě bisfosfonátů v léčbě a prevenci kostních komplikací se nyní nově objevuje denosumab. Je to lidská monoklonální protilátka IgG2, která se váže na ligand RANK (Receptor Activator of Nuclear factor KappaB) a neutralizuje jej. Tím zasahuje do procesu remodelace kostí (chrání kost před destrukcí, podporuje její novotvorbu). Tak rozšiřuje možnosti i v prevenci a léčbě kostního postižení u solidních, zvláště hormonálně dependentních nádorů. V klinických studiích bylo prokázáno při podávání denosumabu u solidních nádorů medián prodloužení do první SRE o 4,3 měsíce ve srovnání se skupinou léčenou kyselinou zoledronovou (20,6 vs 16,3 měsíce). Léčba denosumabem u těchto nemocných vedla k 17 % snížení rizika výskytu SRE. Nebylo prokázáno, že by podávání denosumabu vedlo k prodloužení doby do progresu nebo prodloužení přežití, ale zmírněním bolesti zlepšuje kvalitu života. Podává se v dávce 120 mg 1x za 28 dní subkutánně. Mezi závažnější nežádoucí účinky patří osteonekróza čelisti a hypokalcémie. Od 3. 12. 2012 byla v České republice schválena úhrada denosumabu (Xgeva®) k prevenci kostních příhod u dospělých s nádorovým onemocněním s osteolytickými, osteoblastickými nebo smíšenými kostními metastázami solidních tumorů.

Cílem sdělení je seznámit posluchače se zkušenostmi našeho pracoviště s tímto lékem. Charakteristika souboru a výsledky: Na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici v Brně jsme v období od 3/2013 – 8/2014 u 10 pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem a kostními metastázami zahájili léčbu denosumabem, z toho u 4 mužů a 6 žen. Většina nemocných v době diagnostiky kostních metastáz trpěla různým stupněm bolesti. Diagnóza byla stanovena na podkladě scintigrafie skeletu doplněné SPECT/CT skeletu. U žádného nemocného nebyla anamnéze SRE před zahájením léčby denosumabem a ani v průběhu léčby se tyto komplikace nevyskytly. U 2 pacientů byla přítomna před zahájením léčby hyperkalcémie, která po prvním podání denosumabu vymizela. Průměrná doba léčby byla 8,2 měsíce, ale u 4 nemocných léčba probíhá i nadále. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla mírná hypokalcémie, asymptomatická. U všech nemocných došlo v průběhu léčby denosumabem ke zmírnění bolestí, i když nemocní současně užívali analgetika. U třech nemocných se významně podařilo léčbu analgetiky redukovat.

**Závěr:**

Při léčbě denosumabem ve sledovaném souboru nemocných se nevyskytla žádná kostní komplikace, bolesti byly pod kontrolou u většiny nemocných. Léčba byla dobře tolerována, nevyskytovaly se žádné závažné nežádoucí účinky. Nemocnými i lékaři byla hodnocena především možnost podkožní aplikace denosumabu tam, kde došlo k poškození žilního systému po opakované aplikaci chemoterapie.

# ODBORNÝ PROGRAM

## nelékaři

**16. 10. 2014**

Předsedající:

Neklová I., Zvarďonová Maříková V.

## Ošetrovatelská péče o pacienty na NIV

### Červinka A.

Klinika PNE, FN Plzeň

#### Úvod:

Neinvazivní plicní ventilace zajišťuje tzv. podpůrnou ventilaci. Jedná se o asistovanou výměnu plynů v plicích fungující na principu přetlakového systému. Je nedílnou součástí léčby v prvopočátcích hyperkapnického respiračního selhání a proto ji také upřednostňujeme před nutností zahájení léčby OTI a UPV. U těchto pacientů je rovněž důležité zvládnout ošetrovatelskou péči, která je vysoce specializovaná. Sestra monitoruje nejen FF, laboratorní výsledky včetně ABR, který je pro nás nejdůležitějším ukazatelem.

#### Cíl:

Cílem je seznámit účastníky konference s ošetrovatelskými postupy u pacienta na NIV, včetně seznámení s novinky NIV.

#### Metodika:

Neinvazivní plicní ventilace umožňuje pracovat v různých režimech, mezi které patří CPAP – nepřetržitý přetlak vzduchu, S/T- tlaková podpora, PAV/T- asistovaná tlaková ventilace. NIV tak výrazně pomáhá pacientům při zvládnutí respiračního selhání.

#### Výsledky:

Neinvazivní plicní ventilace je šetrnější a pro pacienta komfortnější zvládnutí akutního hyperkapnického respiračního selhání v prvopočátcích záchytu.

#### Závěr:

Ošetrovatelská péče o pacienty na NIV je nedílnou součástí problematiky NIV.

#### kontakt:

cervinkaa@fnplzen.cz

**Druhy drenážních systémů – možnosti jejich využití na PNE - JIP****Zvardoňová Maříková V.**

Klinika PNE, FN Plzeň

**Úvod:**

Klinika pneumologie a fteziologie ve FN Plzeň provádí již řadu let zavádění hrudních drénů s možnostmi využití různé drenážní techniky: jedno – lahvový systém, dvou – lahvový systém, jednorázová hrudní drenáž.

V současné době rovněž naše klinika využívá i sonograficky navigovaných pleurálních punkcí, kde zavádíme tenké drény a pig – taily. Tyto drény mají široké spektrum využití při léčbě pleurálních nemocí.

Drén se zavádí do pleurálního prostoru a umožňuje odsát krve, hnisu či vzduchu. Většina hrudních drénů je zaváděna do čtvrtého mezižeberního prostoru na přední axilární čáře. Toto místo umožňuje drenáž krve a vzduchu.

U pneumotoraxu v současnosti využíváme rovněž i zavedení hrudního drénu punkční metodou, jehož výhodou je možnost napojení tenkého drénu na Heimlichovu chlopeň s jejíž pomocí dochází k rozvinutí plic. Efekt léčby je provázen i zvýšeným komfortem pro pacienty.

**Metodika:**

Prezentace představuje možnosti využití drenážních technik a specifík ošetrovatelské péče o pacienty se zavedenými silnými hrudními či tenkými drény a pig – taily. Na základě celkového zhodnocení stavu, laboratorních výsledků, včetně rentgenových snímků hrudníku a sonografického vyšetření je vždy nastavena optimální léčba.

Prezentace je doplněna fotografiemi s ukázkou jejich ošetřování po dobu hospitalizace na našem oddělení PNE – JIP.

**Závěr:**

Naše prezentace dokládá, že v současné době lze dosáhnout výborných léčebných výsledků několika typy drenážních systémů, které mají srovnatelnou efektivitu za předpokladu dodržení kvalitní ošetrovatelské péče.

**kontakt:**

marikova@fnplzen.cz

## Astma v těhotenství

### **Růžičková Kirchnerová O., Teřl M.**

Klinika PNE, FN Plzeň

Astma je nejčastější chronické onemocnění komplikující těhotenství. Špatná kontrola astmatu v těhotenství představuje pro matku i dítě větší riziko než eventuelní nežádoucí účinky farmakoterapie. Přednáška je věnována problematice diagnostiky a léčby astmatu v těhotenství, možnosti racionální farmakoterapie, krátká kazuistika.

#### **Kontakt:**

ruzickova@fnplzen.cz

**PODPORA PSYCHIKY NEMOCNÉHO PŘI RESPIRAČNÍ TÍSNĚ****Ráczová J.**

Klinika PNE FN Plzeň

Dyspnoe je námahové a ztížené dýchání s pocitem dechové tísně, či nedostatku vzduchu. Způsobuje nepříjemné, nebo zvláštní pocity v dýchacích cestách. Respirační tíseň je běžným příznakem několika medicínských poruch, mohou postihovat kardiovaskulární nebo respirační systém. Objektivními projevy je tachypnoe, zatahování jugulární jamky, zvýšené úsilí dechových svalů a ortopnoická poloha. Vnímání intenzity je individuální.

Při léčbě respirační tísně se snažíme odstranit její příčinu, to je možné za předpokladu, že je správně diagnostikovaná. Při léčbě se používá kyslíková terapie, inhalační terapie, bronchodilatační terapie, mukolytika, diuretika.

Nedílnou součástí léčby je individuální přístup. U nemocných s respirační tísní bývá také psychická nadstavba. U těchto nemocných je možno po domluvě s lékařem použít placebo efekt.

Respirační tíseň se v žádném případě nesmí podceňovat a zlehčovat.

**Email:**

jraczova@seznam.cz

## Asistence sestry při zavedení ČŽK

### Šalplachtová L.

Klinika PNE, FN Plzeň

Zavedení ČŽK je nedílnou součástí práce sestry na oddělení JIP. K tomuto výkonu se přistupuje v případě, že u pacienta nelze zajistit periferní žilní vstup či u pacientů, kteří jsou napojeni na UPV z důvodu rozsáhlé intravenózní léčby, při které je nutné měření CVP. Dále se jedná o pacienty s potřebou realimentace parenterální cestou.

Přednáška vychází z všeobecného standardu Fakultní nemocnice: „Zavedení centrálního žilního katétru“. Nedílnou součástí je informovanost pacienta o výkonu – podepsání tzv. informovaného souhlasu. Tento výkon je součástí pracovní náplně všeobecné sestry bez rozdílu ošetřovatelské stanice. Součástí mého sdělení je i obrazová dokumentace týkající se přípravy instrumentária a provedení vlastního výkonu.

Novinkou na našem pracovišti je možnost využití sonografické kontroly před a po zavedení katétru sloužící ke kontrole správnosti uložení. I přes tuto inovaci, je stále nutná RTG kontrola.

#### **kontakt:**

cartigge@gmail.com



**Tuberkulóza plic – pohled sestry****Dvořáčková D.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Tuberkulóza je celosvětově rozšířené infekční onemocnění vyvolané mikroorganizmy *Mycobacterium tuberculosis* komplex, kam patří *M. tuberculosis*, dále *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. anetti*, *M. pinnipedii*. Tuberkulóza je v současné době druhou nejčastější smrtící infekční chorobou světa. Tuberkulóza může postihnout kterýkoliv orgán, plíce jsou postiženy dominantně. Diagnostika se opírá o anamnézu, klinické projevy chronického zánětu a Rtg nález. Nutný je mikrobiologický průkaz patogenu. Plicní i mimoplicní tuberkulóza se léčí antituberkulotiky, která se podávají režimově v kombinacích. Minimální účinná doba podávání je 6 měsíců. Nejzávažnějším zdrojem tuberkulózní nákazy je nemocný člověk, a to především ten, který vylučuje mykobakterie prokazatelně přímo mikrobiologicky. Obecně se předpokládá, že k přenosu je nutný dlouhodobý a těsný kontakt s nemocným vylučujícím mykobakterie. Tuberkulóza zůstává sociální chorobou, přes 95% případů se vyskytuje v zemích s nízkým hrubým domácím produktem.

## Kryoterapie v bronchologii

### Tušlová R., Bartošová J.

Klinika PNE, FN Plzeň

Otcem rigidní bronchoskopie byl Gustav Killian, který v roce 1897 odstranil cizí těleso z pravého horního bronchu. Udělal důležitý pokrok a věřil, že jeho čin bude přínosem nejen k odstranění cizích těles, ale také v diagnostice a léčení.

K zdokonalení rigidního bronchoskopu dochází v roce 1902 ve Spojených státech, když Chevalier Jacksons použil přímé elektrické osvětlení. Koncem 60. let, byl v Japonsku panem Ikedou sestroyen první flexibilní bronchoskop. Jeho použití se rozšířilo počátkem 70. let. Tímto také dochází k rozvoji různých metod v bronchologii.

Například kryoterapie, je to stará metoda, která v posledních letech nachází významnější roli. Podstatou kryoterapie je působením extrémně nízkých teplot, navodit úmrtí nádorových buněk. Při této metodě se používá se tekutý dusík, nebo oxid dusný o teplotě -60 až -80 °C. Kryoterapie je indikována u nemocných, kde je nádorová obstrukce způsobena především endobronchiálním růstem tumoru. Endobronchiální kryoterapie je na naší klinice republikovou prioritou.

#### **kontakt:**

tuslovar@fnplzen.cz

## Paliativní péče z pohledu sestry v pneumonkologii

### **Neklová L.**

Klinika PNE, FN Plzeň

#### **Úvod:**

Každé zdravotnické zařízení, klinika, oddělení by mělo umět poskytovat takzvanou obecnou paliativní péči v rámci své specializace, která zahrnuje včasné vyhodnocení pacientova stavu, posouzení smysluplnosti další aktivní terapie a nastavení paliativního léčebně-ošetrovatelského přístupu, do kterého spadá především péče o pacientovy potřeby, prevence komplikací, léčba bolesti a dalších symptomů, multidisciplinární spolupráce a podpora rodiny.

#### **Cíl práce:**

Mezi stěžejní potřeby pacientů v paliativní péči překvapivě nepatří, vyjma řešení bolesti, ty fyzické, ale zejména psychosociální a spirituálně-duchovní, kterých může být celá řada. V tomto směru hraje zásadní úlohu nelékařský profesionál, jenž je schopen uvedené potřeby správně rozpoznat. Aby to bylo vůbec možné, musí kromě ošetrovatelských vědomostí a schopností disponovat i specifickými komunikačními dovednostmi.

#### **Závěr:**

Kvalitní paliativní péče, spokojený onkologický pacient, spokojený personál. K dosažení tohoto cíle je však mimo jiné zapotřebí, aby sestra dokázala dobře komunikovat, správně diagnostikovat, porozumět, pochopit a respektovat preferenční potřeby pacienta, jejichž uspokojování je zásadní pro jeho důstojný a kvalitní život v kontextu paliativní péče.

#### **kontakt:**

nekloval@fnplzen.cz

# ODBORNÝ PROGRAM

## nelékaři

**17. 10. 2014**

Předsedající:

Neklová I., Pánková J., Zvardoňová Maříková V.

## Kyslíková terapie v domácím prostředí

### Valtrová M.

Klinika PNE, FN Plzeň

Kyslíková terapie v domácím prostředí je určena k léčbě nemocných s chronickou respirační nedostatečností vzniklou na podkladě plicních i mimoplicních onemocněních doprovázených hypoxémií. U pacientů s léčebně neovlivnitelnými primárními nádory plic, hrudní stěny a mediastina, případně s metastazujícími nádory do plic, které vedou k respirační nedostatečnosti, je dlouhodobá domácí oxygenoterapie považována za nedílnou součást paliativní léčby.

Dlouhodobá domácí kyslíková terapie je indikována u nemocných při stabilizaci základního onemocnění a po vyčerpání všech dostupných léčebných prostředků. Stabilizací onemocnění se rozumí období, kdy nedochází ke změnám stupně objektivních obtíží, klinického stavu, ventilačních a respiračních parametrů. Indikace se provádí na ambulantním nebo lůžkovém pneumologickém pracovišti na základě splnění standardem stanovených kritérií.

Léčba kyslíkem v domácím prostředí je pacientům zprostředkována většinou pomocí kyslíkového koncentrátoru, kapalného kyslíku nebo tlakové kyslíkové lahve s integrovaným ventilem. Kyslík je aplikován obvykle pomocí kyslíkových brýlí při průtoku O<sub>2</sub> nad 2 litry za minutu je doporučován zvlhčovač kyslíku. Minimální denní doba, po kterou má být kyslík inhalován, je 16 hodin, přičemž jednotlivé pausy nesmějí být delší než 2 hodiny.

Pozitivní vliv domácí dlouhodobé oxygenoterapie se projevuje zlepšenou kvalitou života pacientů a tolerancí zátěže, sníženou morbiditou a potřebou hospitalizace.

V našem sdělení chci poukázat na výhody kyslíkové terapie v domácím prostředí, její bezpečné a jednoduché používání ze strany pacienta.

#### **kontakt:**

valtrovam@fnplzen.cz

## Práce sestry ve spánkové laboratoři

**Larsson R. A.**

Klinika PNE, FN Plzeň

### Úvod:

Centrum pro dýchání a spánek při klinice pneumologie ve FN v Plzni provádí diagnostiku a léčbu poruch dýchání ve spánku. Začátky vyšetřování v naší laboratoři se datují již k roku 1994, kdy začala fungovat dvoulůžková spánková laboratoř v oddělených prostorách oddělení JIP.

Nejčastější diagnózou, se kterou se setkáváme ve spánkové laboratoři, je obstrukční spánková apnoe. Jedná se o opakované uzavírání dýchacích cest způsobující zástavy dechu během spánku a tím pokles saturace kyslíku. Tato porucha pak může výrazně zvýšit riziko vzniku závažných chorob.

Diagnostika poruch dýchání ve spánku se provádí noční monitorací pomocí videopolysomnografu nebo jednoduchého polygrafického systému.

### Metodika:

Tématem přednášky je informovat veřejnost, pacienty i ostatní zdravotníky spánkové laboratoři, spánkových poruchách, možnostech léčby a práci „spánkové“ zdravotní sestry. Prezentace je tvořena hlavně odborným textem, který má za úkol popsat spánek, jeho poruchy a také vyšetření těchto poruch. Role sestry je pak popsána v jednotlivých případech.

### Závěr:

Cílem práce je zajistit informovanost veřejnosti, pacientů i ostatních zdravotníků mimo obor spánkové medicíny přicházejících do spánkové laboratoře. Práce může sloužit i jako edukační materiál pro všechny, kterých se tato problematika týká.

### kontakt:

[l.aniken@gmail.com](mailto:l.aniken@gmail.com)

## Bronchomotorické testy ve funkční laboratoři z pohledu sestry

### Karasová J.

Klinika PNE, FN Plzeň

Bronchomotorické testy dělíme na bronchodilatační a bronchokonstrikční. Bronchodilatační testy provádíme při zjištění obstrukční ventilační poruchy a zjišťujeme okamžitou reverzibilitu obstrukce způsobenou hlavně spasmem hladkých svalů dýchacích cest. Jsou indikovány v diferenciaci chronické obstrukční nemoci a astma bronchiale, k výběru nejvhodnějšího bronchodilatačního léku. Bronchokonstrikční testy mohou být nespecifické (inhalační, zátěžové) a specifické (alergeny, látky z pracovního prostředí). Bronchokonstrikčními testy zjišťujeme bronchiální hyperreaktivitu dýchacích cest na exogenní nebo endogenní podněty, charakterizovanou přechodným zúžením dýchacích cest. Toto vyšetření je indikováno v rámci diferenciaci diagnostiky kašle, dušnosti a při podezření astma bronchiale.

V prezentaci bude přiblížen způsob provedení jednotlivých bronchomotorických testů na našem pracovišti z pohledu sestry s důrazem na správnou přípravu pacienta před jednotlivými vyšetřeními.

K získání objektivních a validních výsledků je nutné, aby vyšetření prováděl kvalifikovaný personál za současného dodržení standardizovaných postupů a v neposlední řadě je důležitý správně připravený a poučený pacient.

#### **kontakt:**

karasovaj@fnplzen.cz

**Bariérová ošetrovatelská péče****Pittrová K.**

Klinika PNE, FN Plzeň

Bariérová ošetrovatelská péče se uplatňuje u nakažlivých infekčních onemocnění, které je dle znění zákona č. 258/2000 Sb. a vyhlášky č. 440/2000 Sb. zařazeno do Seznamu infekčních nemocí, při nichž je nařízena izolace na lůžkových zařízeních.

BOP je zavedení režimových opatření a používání postupů, kterými bráníme přenosu infekce mezi pacienty, blízké osoby pacientů a ošetřující personál. Zahnuje souhrn hygienických zásad, používání ochranných pomůcek a striktního dodržování správných ošetrovatelských postupů. Péče o tyto nemocné je usnadněna i správným architektonickým řešením respektujícím zásady bariérové péče.

Cílem práce je zvýšit povědomí zdravotnického personálu o nutnosti bariérové péče a zajistit tak bezchybné ošetrování izolovaných nemocných. Správné znalosti BOP umožňují sestře správně edukovat nemocné i jejich rodiny a výrazně tak minimalizovat možnost přenosu infekčního onemocnění.

**kontakt:**

pittrovak@fnplzen.cz



## Ošetřování onkologického pacienta s neutropenií

**Fejzerová D., Obrová H.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno Bohunice

### Co to neutropenie je ?

Neutropenie je nedostatek určité skupiny bílých krvinek (neutrofilů), která může vzniknout jako komplikace probíhající chemoterapie. Podávání cytostatik poškozuje rychle se dělící buňky, hlavně nádorové, ale má vliv i na rychle rostoucí zdravé buňky (vlasové kořínky, buňky sliznic, krvinky

Dělí se podle závažnosti na čtyři stadia.

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

### Kdy může dojít k neutropenii ?

Pokles hladiny krvinek se obvykle projevuje 6.-10. den po podání chemoterapie. Z tohoto důvodu jsou pacienti pravidelně k odběrům krve. Včasným zjištěním poklesu krevního obrazu můžeme předejít komplikacím, které by mohly vést k odložení nebo při dlouhou přetrvávající neutropenii i k ukončení chemoterapeutické léčby.

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

## Výživa onkologického pacienta

### Vojtěchová K.

Klinika PNE, FN Plzeň

V boji s onkologickým onemocněním plic disponuje moderní medicína mnoha prostředky. Jedním z nich je správná výživa. Je prokázáno, že pacient v dobrém výživovém stavu zvládne lépe protinádorovou terapii a má prokazatelně lepší prognózu.

Váhový úbytek až kachektizace u nemocných s onkologickým onemocněním se objevuje nejčastěji u nádorů plic, slinivky, jícnu a žaludku. Menší nebezpečí ztráty hmotnosti hrozí u nádorů prsu nebo varlat.

Ztráta váhy je zapříčiněna mnoha faktory. U onkologicky nemocných dochází ke změnám chuti, pocitům plnosti a předčasné sytosti, poruchám polykání spojených se suchostí v ústech. Onkologickou léčbu doprovází též nechutenství, nevolnosti, v krajním případě i zvracení. Nelze zapomenout na fakt, že váhový úbytek přináší změny v metabolismu a tím i oslabení imunity.

Strava onkologických pacientů je nezbytnou součástí účinné léčby. Prvním opatřením je včasná úprava diety, zabezpečující kvalitní a plnohodnotnou výživu. Cílem je zabránit snížení hmotnosti pacienta, v optimálním případě zlepšení jeho výživového stavu.

Dostatečné energetické složení stravy obsahující všechny důležité složky včetně vitamínů a stopových prvků zvyšuje naději na uzdravení a významně snižuje riziko komplikací.

#### **kontakt:**

vojtechovak@fnplzen.cz

**Je v dnešní době práce s cytostatiky pro zdravotníky nebezpečná?****Molnárová A., Školníková A, Krejčí J.**

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Se vzrůstajícím počtem nádorových onemocnění a rozvojem protinádorové chemoterapie narůstá každoročně počet aplikovaných cytostatik na onkologických odděleních českých nemocnic. Cytostatika řadíme k lékům s potenciálně mutagenním, kancerogenním a reprodukci ovlivňujícím účinkem. Při manipulaci s cytostatiky v rámci onkologických oddělení a stacionářů je třeba dodržovat zásady bezpečné práce. Mimo prevenci je ale třeba vědět, jak s chemoterapeutiky bezpečně zacházet, v čem je úskalí při práci s nimi a také jak se zachovat v případě nehody na pracovišti.

## Extravazace cytostatika

### Pánková J.

Klinika PNE, FN Plzeň

Extravazace je proces, při kterém tekutina (léčivo) omylem unikne do okolní tkáně. V názvosloví léčby rakoviny to znamená neúmyslnou infiltraci chemoterapie do okolní tkáně.

Většinou extravazaci lze předejít systematickou prevencí. Ta spočívá ve správné a trpělivé edukaci pacienta, případně jeho doprovodu.

Diagnostiku a způsoby léčby extravazace musí ovládat všichni zdravotníci, kteří se podílejí na ošetřování pacientů s probíhající chemoterapií. Riziko extravazace se zvyšuje u pacientů s křehkou kůží a cévami (senioři, pacienti dlouhodobě užívající kortikoidy). Rovněž i u pacientů s kanylou umístěnou nestabilně, s dlouhodobě opakovaně prováděnými odběry a kanylacemi, dále se sníženou citlivostí (diabetes, periferní neuropatie, NCMP) a zmatení a utlumení, nebo jinak nespolupracující nemocí (persona simplex).

Následkem extravazace je tkáňové poškození. Jeho rozsah je závislý na typu látky, její hustotě, lokalizaci extravazace a potenciální době účinkování látky. Typy cytostatik jsou klasifikovány jako ulcerogenní, tj. vezikanty s vyšším či nižším potenciálem toxicity a iritanty, způsobujícími zánětlivou reakci. Důležité je upřesnění diagnózy. Některá chemoterapeutika, byť správně podaná, mohou způsobit lokální příznaky, podobající se extravazaci.

Řešení extravazátu je řízeno obecnými postupy závislými na druhu cytostatika. Spočívá v rychlém zásahu, dobře proškoleného zdravotnického personálu, který má přístupný extravazační kit. Dále je vhodná symptomatická léčba a podání ověřené antidoty a řádné zdokumentování extravazace.

Protinádorová léčba může způsobit řadu vedlejších účinků, ke kterým patří i extravazace. Prevence, určení a správná léčba vedlejších účinků cytostatik je důležitou oblastí onkologie. Studium a doplňování znalostí se proto stává nezbytností.

„Qui bene legit, multa mala tegit!“

#### **kontakt:**

pankovaj@fnplzen.cz

# posterové sekce

**Centrum pro závislé na tabáku Plzeň****Trhlíková Š., Břízová Š.**

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Centrum pro závislé na tabáku při Klinice pneumologie a ftizeologie FN Plzeň obnovilo svou činnost v roce 2010. V současné době nabízí nejen komplexní poradenství při odvykání kouření, ale nově i preventivní akce formou přednášek pro žáky základních a středních škol. K 31. srpnu 2014 prošlo naší ambulancí 189 klientů s dominantním zastoupením mužů (65 % muži, 35 % ženy). V naší práci jsme pozornost zaměřily na vyhodnocení dostupných údajů od registrovaných klientů jako je věk první zkušenosti s tabákem a věk při zahájení pravidelného kouření, míra závislosti (hodnoceno dle FTND), důvody abstinence, preference metod, které mohou být nápomocné při odvykání kouření, a v neposlední řadě úspěšnost léčby.

## TULUNG registry – Bevacizumab as treatment of NSCLC in Czech Republic

### Havel L.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Bulovka

## Lenvatinib in treatment of non-squamous NSCLC in third or higher line of Havel Libor

### Havel L.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Bulovka