

ABSTRAKTY PŘEDNÁŠEK

přednesených
na XXIII. západočeských
pneumoonkologických dnech
5.–6. 11. 2015

Abstrakty přednášek

přednesených na XXIII. západočeských pneumoonkologických dnech 5.–6. 11. 2015

Vydalo nakladatelství Euroverlag, spol. s r.o.

Bolzanova 5, 301 00 Plzeň

tel.: +420 377 421 040, fax: +420 377 422 277

<http://www.euroverlag.cz>

tisk: Typografik centr, Plzeň

Vydání 1.

Plzeň 2015

Publikace prošla jazykovou korekturou; tím nebyla dotčena jejich věcná a odborná stránka, za kterou odpovídají autoři. Pracoviště autorů jsou uvedena na základě podkladů dodaných autory.

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu jednotlivých autorů.

Copyright © authors, 2015

ISBN 978-80-7177-958-2

Obsah

ODBORNÝ PROGRAM lékaři – 5. 11. 2015

Chirurgická léčba karcinomu plic, současný stav a vyhlídky do blízké budoucnosti	12
Lischke R.	
Stereotaktická radioterapie časného inoperabilního NSCLC	13
Feltl D.	
Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie plicních karcinomů	14
Vojtíšek R.	
Co se stádium III NSCLC?	15
Krákorová G. ¹ , Pešek M. ¹ , Ferda J. ² , Špidlen V. ³ , Vojtíšek R. ⁴	
Zvýšení detekce mikrometastáz v regionálních lymfatických uzlinách u primárních a sekundárních plicních nádorů stanovením CK19 metodou RT-LAMP a imunohistochemií	16
Vodička J. ¹ , Pešta M. ² , Mukensnabl P. ³ , Špidlen V. ¹ , Vejvodová Š. ¹ , Doležal J. ¹ , Dvořák P. ² , Kulda V. ⁴	
Adjuvantní léčba NSCLC v běžné klinické praxi	18
Kolek V., Grygárková I., Kultán J., Jakubec P., Neoral Č., Szkarupa M., Klein J., Bohanes T., Tichý T., Škarda J., Kolář Z.	
Protonová radioterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic	19
Kubeš J.	
Karcinoid bronchu. Kdy léčit bronchoskopicky a kdy chirurgicky.	20
Kolek V. ¹ , Sova M. ¹ , Fischer O. ¹ , Jakubec P. ¹ , Zatloukal J. ¹ , Losse S. ¹ , Václavík A. ¹ , Tichý T. ²	
SYMPOZIUM Eli Lilly – 5. 11. 2015	
ALIMTA/cis jako standard léčby v 1. linii neskvamózního NSCLC	22
Koubková L.	
Výsledky léčby přípravkem ALIMTA v klinické praxi v ČR (aktuální data z registru TULUNG)	22
Skříčková J.	
Dlouhodobé podávání přípravku ALIMTA (pacientské kazuistiky)	22
Grygárková I.	
Diskuse a závěr sympózia	22
Pešek M.	
SYMPOZIUM Roche – 5. 11. 2015	
Bevacizumab po prvotním zvládnutí kontraindikací	24
Krákorová G.	
Bevacizumab v léčbě plicního karcinomu. Vyhodnocení vlastního souboru pacientů, zkušenosti s léčbou	24
Beržinec P.	
Terapie bevacizumabem u pacientky s generalizovaným bronchogenním adenokarcinomem	24
Hajná A., Koubková L.	
Efekt terapie bevacizumabem u 67 leté pacientky s adenokarcinomem	24
Benejová A.	
SYMPOZIUM Bohringer Ingelheim – 5. 11. 2015	
Praktické zkušenosti s léčbou Giotrifem u našich EGFR mutovaných nemocných s adenokarcinomem plic	27
Pešek M., Krákorová G., Svatoň M.	
Prevence a management nežádoucích účinků léčby afatinibem	27
Krákorová G.	
Nintedanib + docetaxel ve 2. linii léčby pokročilého adenokarcinomu plic	27
Koubková L.	
Specifický léčebný program s přípravkem Vargatef – kazuistika	27
Skříčková J.	
SYMPOZIUM Bristol-Myers Squibb – 5. 11. 2015	
Nádorová heterogenita u karcinomu plic	29
Ryška A.	

Vztah mezi imunitním systémem a nádory: teorie 3E v imunitním dohledu	29
Špišek R.	
Unikové strategie nádorů, kontrolní body imunitní reakce a možnosti jejich ovlivnění	29
Šťastný M.	
Proč se mění pohled na imuno-onkologické přístupy v léčbě karcinomu plic?	29
Pešek M.	
ODBORNÝ PROGRAM lékaři - 5. 11. 2015	
Současné trendy v genomice a molekulární patologii plicních nádorů:	
Kde jsme a kam jdeme?	31
Minárik M.	
Nádorové rebiopsie – klíč k cílené léčbě	32
Svatoň. M., Pešek M.	
Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) v roce 2015 v České republice	
– co se změnilo proti roku 2014	33
Skřičková J. ¹ , Bortlíček Z. ² , Hejduk K. ² , Pešek M. ³ , Kolek V. ⁴ , Koubková L. ⁵ , Grygárková I. ⁴ , Tomišková M. ¹ , Roubec J. ⁶ , Havel L. ⁷ , Salajka F. ⁸ , Černovská M. ⁹ , Sixtová D. ¹⁰ , Grygárková I. ⁴ , Hrnčiarik M. ⁸ , Marel M. ⁵ , Vašáková M. ⁹ , Šatánková M. ¹	
Update klinických doporučení pro diagnostiku a léčbu pokročilého	
nemalobuněčného karcinomu plic	34
Koubková L.	
Inhibice ALK – současné a budoucí možnosti v léčbě NSCLC	35
Kolek V. ¹ , Pešek M. ² , Skřičková J. ³ , Grygárková I. ¹ , Roubec J. ⁴ , Koubková L. ⁵ , Černovská M. ⁶ , Hejduk K. ⁷ , Bortlíček Z. ⁷	
Dynamika LDH v séru při monitorování efektu léčby erlotinibem u pacientů	
s pokročilým NSCLC	36
Fiala O. ^{1,2} , Pešek M. ³ , Fínek J. ¹ , Topolčan O. ⁴ , Racek J. ⁵ , Svatoň M. ³ , Šorejs O. ¹ , Benešová L. ⁶ , Bortlíček Z. ⁷ , Chloupková R. ⁷ , Minárik M. ⁶	
Efficacy and safety of afatinib and nintedanib in the real life setting	
– a single institution experience	37
Hochmair M. J.	
SYMPOZIUM AstraZeneca - 6. 11. 2015	
Jak dále po selhání prvoliniové léčby EGFR TKI?	39
Koubková L.	
Gefitinib v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic	39
Černovská M.	
Testování EGFR mutací u NSCLC-včera, dnes a zítra	39
Ryška A.	
ODBORNÝ PROGRAM lékaři - 6. 11. 2015	
Prognostický význam KRAS mutace u pacientů s pokročilým NSCLC	
lécených 2. nebo 3. linií chemoterapie	41
Svatoň. M. ¹ , Fiala O. ^{2,3} , Pešek M. ¹ , Bortlíček Z. ⁴ , Minárik M. ⁵ , Benešová L. ⁵	
Uzlinový syndrom	42
Havel D.	
Imunoterapie karcinomu plic – současnost a výhledy	43
Koubková L.	
Denosumab u plicního karcinomu – analýza přežití	44
přednáška je sponzorovaná firmou AMGEN s.r.o.	
Havel L. ¹ , Krejčí J. ² , Tóthová Z. ¹	
ODBORNÝ PROGRAM lékaři - 6. 11. 2015	
Alisertib (MLN8237)+Paclitaxel versus Placebo+Paclitaxel	
for Relapsed SCLC	46
Taofeek K. Owonikoko ¹ , Tibor Csoos ² , Kristiaan Nackaerts ³ , Edgardo Santos ⁴ , Christina S. Baik ⁵ , Erzesbet Juhasz ⁶ , Vitezslav Kolek ⁷ , Gyula Ostoros ⁸ , Jaromir Roubec ⁹ , Hossein Borghaei ¹⁰ , Alberto Chiappori ¹¹ , Christos Chouaid ¹² , Margarita Majem ¹³ , E Jane Leonard ¹⁴ , Jughang Jung ¹⁵ , Claudio Dansky Ullmann ¹⁴ , David Spigel ¹⁶	

Jak ovlivňují jednotlivé typy mutací EGFR využití TKI v léčbě pokročilých stádií NSCLC?	48
Koubková L.	
Výsledky léčby gefitinibem dle lokalizace aktivační mutace genu EGFR v České republice v období 4 let (2011-2014)	49
Skříčková J. ¹ , Hejduk K. ¹¹ , Bortlíček Z. ¹¹ , Pešek M. ² , Kolek V. ³ , Koubková L. ⁴ , Havl L. ⁵ , Zemanová M. ⁶ , Roubec J. ⁷ , Sixtová D. ⁸ , Salajka F. ⁹ , Čoupková H. ¹⁰ , Tomíšková M. ¹ , Grygárková I. ³ , Havel L. ⁵ , Hrnčiarik M. ⁹ , Černovská M. ⁸ , Marel M. ⁵ , Vašáková M. ⁸	
Kazuistické sdělení zkušeností s léčbou Avastinem (bevacizumabem)	51
Kadlec B.	
Docetaxel vs. Check-point inhibitory: porovnání profilu nežádoucích účinků	52
Havel L.	
Crizotinib jako účinná léčba pacientky s ROS1 translokací – kazuistika	53
Svatoň M. ¹ , Pešek M. ¹ , Krákorová G. ¹	
Cobas® EGFR Mutation Test v2 - tekutá biopsie	54
Blanárik I.	
Liquid Biopsy – Big Hope or Big Hype?	55
Ryška A.	
POSTEROVÁ SEKCE	
Dlouhodobé sledování karcinoidů plic – naše zkušenosti	57
Kulíšková J. ¹ , Fischer O. ¹ , Poláček V. ³ , Kultán J. ¹ , Grygárková I. ¹ , Tichý T. ² , Kolek V. ¹	
SYMPOZIUM Bristol-Myers Squibb	
Epidemiologie SQ NSCLC v ČR	60
Skříčková J.	
Současné možnosti léčby SQ NSCLC a imunoterapie jako nová modalita	60
Kolek V.	
Zkušenosti s imunoterapií u pokročilého melanomu	60
Krajsová I.	
Opdivo (nivolumab) – nový standard léčby SQ NSCLC ve 2.linii	60
Havel L.	
ODBORNÝ PROGRAM nelékaři – 5. 11. 2015	
Infekční komplikace u onkologicky nemocného	62
Vatahová E., Vondráčková L.	
Vyšetřovací metody v pneumo-onkologii	63
Kudličková I., Nová R.	
Pozdní komplikace po Ca rekta	64
Zvardoňová Maříková V., Šebková H.	
Nové možnosti v léčbě nádorů plic – Giotrif – cílená léčba	65
Černá E.	
Přístrojová podpora u onkologických pacientů	66
Valtrová M.	
Prevence vzniku dekubitů u onkologicky nemocných	67
Červinka A.	
Bronchologie – kazuistika	68
Eksteinová H., Tušlová R.	
Psychosociální podpora onkologických pacientů v ošetrovatelské péči	69
Neklová L.	
Je tabák zdraví škodlivý?	70
Lacina L., Šalplachtová L., Školníková A.	
Jak mohou sestry ovlivnit vznik nádorového onemocnění?	71
Marešová J.	

Konference je pořádána pod záštitou:

České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP
ředitele FN Plzeň MUDr. Václava Šimánka, Ph.D.
děkana LF UK v Plzni prof. MUDr. Borise Kreuzbergera, CSc.

Místo a datum konání:

Hotel Darovanský dvůr, Darová 3, 338 24 Břasy
5.–6. 11. 2015

Pořadatel konference:

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň
přednosta: prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

Prezident konference:

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

Organizační výbor:

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
prof. Aleš Ryška, Ph.D.
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
Mgr. Lenka Neklová
Mgr. Václava Zvardoňová Maříková
Zdeňka Vosečková
Hana Maťašeje

Konference bude hodnocena kredity ČLS, POUZP (dle platné vyhlášky)

Sekretariát konference:

EUROVERLAG, spol. s r.o.

Bolzanova 5, 301 00 PLZEŇ
tel.: +420 377 421 040, fax: +420 377 422 277
mobil: +420 724 145 132
e-mail: pneuonkdny@euroverlag.cz

Firma pověřená organizací konference:

EUROVERLAG, spol. s r.o.

Bolzanova 5, 301 00 Plzeň

Aktualizovaný program bude ke stažení na webových stránkách konference www.pneuonkdny.cz

1. den čtvrtek – lékaři 5. 11. 2015

- 08³⁰–17⁰⁰ Registrace účastníků
 09⁰⁰–10⁵⁵ **Odborný program lékaři**
 11⁰⁰–12³⁰ Oběd
 12³⁰–13³⁰ **Symposium Eli Lilly**
 13³⁰–14³⁰ **Symposium Roche**
 14³⁰–15⁰⁰ Přestávka
 15⁰⁰–16⁰⁰ **Symposium Boehringer Ingelheim**
 16⁰⁰–17⁰⁰ **Symposium Bristol-Myers Squibb – edukční**
 17⁰⁰–17³⁰ Přestávka
 17³⁰–18⁵⁵ **Odborný program lékaři**
 19⁰⁰ Večeře formou rautu

ODBORNÝ PROGRAM lékaři**Předsedající:** Krákorová Gabriela, Kolek Vítězslav

- 09⁰⁰–09¹⁵ **Lischke R.:** Chirurgická léčba karcinomu plic, současný stav a vyhlídky do blízké budoucnosti
 09¹⁵–09³⁰ **Feltl D.:** Stereotaktická radioterapie časného inoperabilního NSCLC
 09³⁰–09⁴⁵ **Vojtíšek R.:** Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie plicních karcinomů
 09⁴⁵–10⁰⁰ **Krákorová G.:** Co se stádium III NSCLC?
 10⁰⁰–10¹⁵ **Vodička J.:** Zvýšení detekce mikrometastáz v regionálních lymfatických uzlinách u primárních a sekundárních plicních nádorů stanovením ck19 metodou rt-lamp a imunohistochemií
 10¹⁵–10³⁰ **Kolek V.:** Adjuvantní léčba NSCLC v běžné klinické praxi
 10³⁰–10⁴⁵ **Kubeš J.:** Protonová radioterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic
 10⁴⁵–10⁵⁵ **Kolek V.:** Karcinoid bronchu. Kdy léčit bronchoskopicky a kdy chirurgicky

Předsedající: Skřičková Jana, Pešek Miloš

- 17³⁰–17⁴⁵ **Minářík M.:** Současné trendy v genomice a molekulární patologii plicních nádorů: Kde jsme a kam jdeme?
 17⁴⁵–17⁵⁵ **Svatoň M.:** Nádorové rebiopsie – klíč k cílené léčbě
 17⁵⁵–18⁰⁵ **Skřičková J.:** Nermalobuněčný karcinom plic (NSCLC) v roce 2015 v České republice – co se změnilo proti roku 2014
 18⁰⁵–18²⁰ **Koubková L.:** Update klinických doporučení pro diagnostiku a léčbu pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic
 18²⁰–18³⁰ **Kolek V.:** Inhibice ALK - současné a budoucí možnosti v léčbě NSCLC
 18³⁰–18⁴⁰ **Fiala O.:** Dynamika LDH v séru při monitorování efektu léčby erlotinibem u pacientů s pokročilým NSCLC
 18⁴⁰–18⁵⁵ **Hochmair M. J.:** Efficacy and safety of afatinib and nintedanib in the real life setting – a single institution experience.

POSTEROVÉ SEKCE**Kulísková J.:** Dlouhodobé sledování karcinoidů plic – naše zkušenosti

2. den pátek – lékaři 6. 11. 2015

- 07⁴⁵–08³⁰ **Sympozium AstraZeneca**
 08³⁰–09²⁰ **Odborný program lékaři**
 09²⁰–09⁴⁵ Přestávka
 09⁴⁵–11¹⁵ **Odborný program lékaři**
 11¹⁵–11³⁰ Přestávka
 11³⁰–12³⁰ **Sympozium Bristol-Myers Squibb – komerční**
 12³⁰ Oběd

ODBORNÝ PROGRAM lékaři

Předsedající: Roubec Jaromír, Havel Libor

- 08³⁰–08⁴⁰ **Svatoň M.:** Prognostický význam KRAS mutace u pacientů s pokročilým NSCLC léčených 2. nebo 3. linií chemoterapie
 08⁴⁰–08⁵⁰ **Havel D.:** Uzlinový syndrom
 08⁵⁰–09⁰⁵ **Koubková L.:** Imunoterapie karcinomu plic – současnost a výhledy
 09⁰⁵–09²⁰ **Havel L.:** Docetaxel vs. Check – point Inhibitory: Porovnání profilu nežádoucích účinků

Předsedající: Koubková Leona, Ryška Aleš

- 09⁴⁵–09⁵⁵ **Roubec J.:** Alisertib (MLN8237) + Paclitaxel versus Placebo + Paclitaxel for Relapsed SCLC
 09⁵⁵–10⁰⁵ **Koubková L.:** Jak ovlivňují jednotlivé typy mutací EGFR využití TKI v léčbě pokročilých stádií NSCLC?
 10⁰⁵–10¹⁵ **Skříčková J.:** Výsledky léčby gefitinibem dle lokalizace aktivační mutace genu EGFR v České republice v období 4 let (2011–2014)
 10¹⁵–10²⁵ **Kadlec B.:** Léčba Avastinem
 10²⁵–10³⁵ **Havel L.:** Denosumab u plicního karcinomu – analýzy přežití
 10³⁵–10⁴⁵ **Svatoň M.:** Crizotinib jako účinná léčba pacientky s ROS1 translokací – kazuistika
 10⁴⁵–10⁵⁵ **Blanárik I.:** Cobas® EGFR Mutation Test v2 - tekutá biopsie
 10⁵⁵–11¹⁵ **Ryška A.:** Liquid Biopsy – Big Hope or Big Hope?

1. den čtvrtek – nelékaři 5. 11. 2015

- 09⁰⁰–09¹⁰ Zahájení
 09¹⁰–10⁰⁰ **Odborný program nelékaři**
 11³⁰–12³⁰ Přestávka na oběd
 12³⁰–13⁰⁰ **Odborný program nelékaři**
 14³⁰–15⁰⁰ Přestávka
 15⁰⁰–17³⁰ **Odborný program nelékaři**
 17³⁰–18⁰⁰ Závěr

ODBORNÝ PROGRAM nelékaři

Předsedající: Neklová L., Zvaradoňová Maříková V.

- 09⁰⁰–09¹⁰ Zahájení: **Neklová L., Zvaradoňová Maříková V.**
 09¹⁰–10⁰⁰ **Vatahová E., Vondráčková L.:** Infekční komplikace u onkologického pacienta
 10⁰⁰–10⁴⁵ **Kudličková I., Nová R.:** Vyšetřovací metody v pneumoonkologii
 10⁴⁵–11³⁰ **Zvaradoňová Maříková V., Šebková H.:** Pozdní komplikace po Ca rekta

 12³⁰–13⁰⁰ **Černá E.:** Nové možnosti v léčbě nádorů plic- Giotrif – cílená léčba
 13⁰⁰–13⁴⁵ **Valtrová M.:** Přístrojová podpora u onkologických pacientů
 13⁴⁵–14³⁰ **Červinka A.:** Prevence vzniku dekubitů u onkologicky nemocných

 15⁰⁰–15³⁰ **Ekstainová H., Tušlová R.:** Bronchologie - kazuistiky
 15³⁰–16¹⁵ **Neklová L.:** Psychosociální podpora onkologických pacientů v ošetrovatelské péči
 16¹⁵–16⁵⁰ **Šalplachtová L., Školníková A., Lacina L.:** Je tabák zdraví škodlivý?
 16⁵⁰–17³⁰ **Marešová J.:** Jak mohou sestry ovlivnit vznik nádorového onemocnění?
 17³⁰–18⁰⁰ Diskuze, závěr

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

5. 11. 2015

Předsedající:
Krákorová G., Kolek V.

Chirurgická léčba karcinomu plic, současný stav a vyhlídky do blízké budoucnosti

Lischke R.

Stereotaktická radioterapie časného inoperabilního NSCLC**Feltl D.**

Onkologická klinika FN Ostrava

Úvod:

Časný NSCLC inoperabilní z interních příčin byl v minulosti nejčastěji léčen konvenční radioterapií s neuspokojivými výsledky. Stereotaktická radioterapie je prokazatelně účinnější a výsledky přežití jsou srovnatelné s operací.

Pacienti a metody:

V letech 2010 – 2013 bylo celkem 98 pacientů s časným inoperabilním NSCLC léčeno stereotaktickou radioterapií. V souboru bylo 68 mužů a 30 žen s věkovým mediánem 73 let (rozmezí 50 – 92). Devadesát tumorů bylo histologicky verifikováno, osm pacientů mělo pozitivní PET/CT a popis ložiska jako primární plicní tumor. Z 90 verifikovaných nálezů bylo 42 epidermoidních, 45 adenokarcinomů a 3 velkobuněčné karcinomy. 48 pacientů bylo diagnostikováno ve stádiu I a 50 ve stádiu II.

Ozařování probíhalo na robotickém lineárním urychlovači CyberKnife. Střední velikost cílového objemu byla 16,3 cm² (rozmezí 1,5 – 142 cm²). Dávka byla 60 Gy ve 3 frakcích u periferních a 60 Gy v 5 frakcích u centrálních tumorů. Střední doba follow-up byla 20 měsíců.

Výsledky:

Střední doba přežití všech pacientů byla 36 měsíců. 2-leté celkové přežití je 70 %, 3-leté přežití 50 %. V multivariační analýze jsme zjistili dva nezávislé prognostické faktory: stádium onemocnění a pohlaví. 3-leté přežití u žen je 93 % zatímco u mužů 48 %. Ve stádiu I přežívalo 3 roky 70 % pacientů, ve stádiu II pak 33 % pacientů. Toxicita léčby byla zanedbatelná.

Závěr:

Stereotaktická radioterapie je velmi účinná a šetrná léčba časného NSCLC. Zejména pacienti ve stádiu I mají excelentní prognózu i kvalitu života. K horšímu přežití u mužů přispěla významně vyšší četnost závažných komorbidit, zejména CHOPN.

Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie plicních karcinomů

Vojtíšek R.

Pneumologická a fizeologická klinika FN Plzeň

Konturace cílových objemů obecně vyžaduje využití jak extrémně senzitivní (velmi nízký počet falešně negativních nálezů, nebo vysoká negativní prediktivní hodnota), tak i specifické (velmi nízký počet falešně pozitivních nálezů, nebo vysoká pozitivní prediktivní hodnota) zobrazovací metody. Jinými slovy, chceme, aby nám obrázky sdělily pravdu, jenom pravdu a nic než pravdu (the truth, all the truth and only the truth). V radioterapii plicních karcinomů je v současnosti trendem ozařovat co možná nejmenší cílový objem co možná nejvyšší dávkou a za současného maximálního šetření kritických orgánů. K definici cílových objemů slouží standardně CT vyšetření, které má však několik limitací, např. obtížné odlišení tumoru od kolabované plíce, obtížné hodnocení postižení/nepostižení lymfatických uzlin. Vzhledem k tomu, že je v současné době rutinně využíváno PET/CT vyšetření jako stážovací metoda u pacientů s plicními karcinomy, je snahou radiačních onkologů využívat také toto vyšetření při plánování radikální radioterapie.

Bylo již prokázáno, že PET/CT vyšetření lépe hodnotí stav lymfatických uzlin než samotné CT vyšetření, a to nejen v oblasti plicních nádorů. Samozřejmě ani PET/CT není nejpřesnější metodou v predikci nádorového uzlinového postižení. Není pochyb o tom, že nejpřesnější metodou je bioptické vyšetření uzlin. Kromě toho, že PET/CT lépe odhaduje postižení či nepostižení lymfatických uzlin, pomáhá také lépe definovat primární tumor v oblasti kolabované plíce.

Je také poměrně dobře známý fakt, že se liší tvar i velikost cílových objemů konturovaných jednotlivými radiačními onkology na základě samotného CT vyšetření, a to nejen u plicních karcinomů, ale i u jiných nádorových lokalit. Každá konturace je totiž zatížena určitou mírou nepřesnosti, ať už vlivem nezkušenosti radiačního onkologa nebo limitací zobrazovací metody pro ten či onen cílový objem. Začlenění PET/CT vyšetření do procesu plánování radioterapie plicních karcinomů prokazatelně tyto rozdíly zmenšuje.

Použití PET/CT vyšetření má tedy zásadní vliv na přesnou definici cílového objemu, přesnější staging onemocnění a také vliv na možnou změnu léčebného přístupu.

PET/CT vyšetření při plánování radioterapie musí být používáno na základě striktních klinických protokolů, protože jen tak se lze vyvarovat hrubých chyb. Jakákoliv chyba v konturaci může potenciálně vést k suboptimální pravděpodobnosti lokoregionální kontroly nemoci anebo k nadměrné toxicitě léčby. Vývoj moderních ozařovacích technik, které jsou schopny vytvářet vysoký dávkový gradient, činí z této problematiky kruciólní záležitost.

Přednáška se bude týkat detailního popisu použití plánovacího PET/CT vyšetření při radikální radioterapii plicních karcinomů, a to jak logistiky provádění plánovacího vyšetření, tak vlastní konturace v kontextu aktuálních doporučení.

Co se stádiem III NSCLC?**Krákorová G.¹, Pešek M.¹, Ferda J.², Špidlen V.³, Vojtíšek R.⁴**¹ Klinika pneumologie a fizeologie, FN Plzeň, ² Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň,³ Chirurgická klinika, FN Plzeň, ⁴ Onkologická a radioterapeutická klinika, FN Plzeň

Lokálně pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (stádium III NSCLC) představuje velmi heterogenní skupinu. Nemocný se stádiem IIIA může být kandidátem chirurgické léčby, naopak u nemocných se stádiem III B nepřináší operační výkon žádný benefit. Tito nemocní jsou pak léčeni, stejně jako neresekabilní N2, ideálně konkomitantní chemoradioterapií. 5-leté přežití u takto léčených nemocných většinou nepřesahuje 20%. Nicméně i v tomto případě se jedná o radikální léčebný záměr (a nikoliv paliativní). Abychom zlepšili výsledky léčby stádia III, můžeme se vydat následujícím směry – zlepšit diagnostiku, indikaci léčby v rámci multidisciplinárního týmu, kvalitu lokální léčby (operace, radioterapie), dále zlepšit léčbu chemoterapií (zejména konkomitantní) a do budoucna využít potenciál imunoterapie.

Precizní diagnostika stádia III je pro volbu a výsledky léčby esenciální. Musíme pečlivě posoudit mediastinální staging a vyloučit vzdálené metastázy. Pro mediastinální staging používáme metody neinvazivní (CT, PET), či invazivní (mediastinoskopie, VATS atd.). Dle systematického revue literatury není CT jako izolovaná metoda pro N staging vhodná (dosahuje mediánu senzitivity pouze 55 %, specificity 81 %). Naopak PET je metoda s přijatelnou senzitivitou i specifitou (80 %, resp. 88 %). (1) Pozitivní nálezy by měly být biopsicky verifikovány. U N stagingu je preferována vstupně endoskopicky navigovaná jehlová biopsie (EBUS, či EUS, eventuelně kombinace), před chirurgickým invazivním mediastinálním stagingem. (2)

Indikace léčby by měla probíhat v rámci multidisciplinárního týmu. Zásadním rozhodnutím je, zda je tumor resekabilní (např. T3N1), marginálně resekabilní (izolované N2), či neresekabilní. Stejně tak je nutné podrobné zhodnocení únosnosti nemocného k operačnímu výkonu. Standardním rozsahem chirurgického výkonu je lobektomie, doplněná o systematickou lymfadenektomii. U nemocných se stádiem IIIB a neresekabilním IIIA je terapeutický postup shodný; v obou případech se preferenčně volí konkomitantní chemoradioterapie, která je sice spojena s vyšším výskytem postiradiačních ezofagitid a pneumonitid, ale prokázala ve dvou multicentrických studiích superioritu ve srovnání se sekvenčním přístupem. (3) U nemocných takto indikovaných by měly být přítomné přiměřené plicní funkce. (4)

Bude prezentována interaktivní kazuistika nemocné, s diskuzí nad optimálním mediastinálním stagingem a prací multidisciplinárního týmu s ohledem na primární volbu léčebného přístupu.

Literatura:

1. Silvestri GA et al. Chest. 2013 May;143(5 Suppl): e211S-50S.
2. Annema JT, et al., Jama. 2010: 2245-2252.
3. NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer v. 1 2015
4. Guidelines ČFS, Klinický standard komplexní péče o pacienty s bronchogenním nemalobuněčným karcinomem plic, verze 1.0, dostupné z www.pneumologie.cz, přístup 30. 9. 2015.

Zvýšení detekce mikrometastáz v regionálních lymfatických uzlinách u primárních a sekundárních plicních nádorů stanovením CK19 metodou RT-LAMP a imunohistochemií

Vodička J.¹, Pešta M.², Mukenšabl P.³, Špidlen V.¹, Vejvodová Š.¹, Doležal J.¹, Dvořák P.², Kulda V.⁴

¹ Chirurgická klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Plzeň, přednosta: prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.

² Ústav biologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, přednosta: RNDr. Martin Pešta, Ph.D.

³ Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Plzeň, přednosta: prof. MUDr. Michal Michal

⁴ Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Plzeň, přednosta: prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Úvod:

Detekce nádorových buněk v regionálních lymfatických uzlinách u nemocných s primárními a sekundárními nádory plic je v současné době limitována možnostmi standardních histopatologických metod. Tyto jsou schopné spolehlivě detekovat makrometastázy, avšak mikrometastázy, cluster (trsy nádorových buněk) či izolované nádorové buňky nemusí být tímto postupem odhaleny, čímž může dojít k podhodnocení stadia nádorového onemocnění. Odhalit okultní mikrometastázy v regionálních lymfatických uzlinách lze pomocí detekce nádorových buněk imunohistochemickými a molekulárně genetickými metodami využívajícími průkazku cytokeratinu 19 (CK19), který je součástí nádorových buněk epitelálního původu. CK19 lze detekovat jednak imunohistochemicky na podkladě jeho vazby s protilátkou, jednak novou molekulárně genetickou metodou RT-LAMP (Reverse Transcription – Loop Mediated Isothermal Amplification), která je založena na stanovení počtu kopií mRNA CK19 v daném vzorku izotermickou amplifikací.

Metodika:

Při radikální chirurgické léčbě nemalobuněčných primárních plicních karcinomů a metastáz epitelálních maligních nádorů jsou podle standardního schématu odebrány hilové a mediastinální lymfatické uzliny. Tyto uzliny jsou ihned po chirurgickém výkonu v podélné ose děleny na 4 stejné části, přičemž část první a třetí zleva je určena k histologickému vyšetření, část druhá a čtvrtá k vyšetření metodou RT-LAMP. Při histologickém vyšetření jsou příslušné části uzlin nejprve vyšetřeny standardním postupem v barvení hematoxylin-eosin a následně pak i imunohistochemicky s protilátkou CK 19. Metoda RT-LAMP se provádí soupravou OSNA (One-Step Nucleic Acid Amplification) firmy Sysmex. Výsledky poskytnuté jednotlivými metodami jsou standardně porovnávány a statisticky zpracovávány. Dále je zkoumán vztah přítomnosti mikrometastáz v lymfatických uzlinách k follow-up pacientů.

Výsledky:

Jedná se o roční pilotní studii, jejímž cílem je porovnat senzitivitu detekce mikrometastáz (clusterů, izolovaných nádorových buněk) v regionálních lymfatických uzlinách primárních (nemalobuněčných) a sekundárních (metastázy kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu) nádorů plic pomocí standardního histologického vyšetření v barvení hematoxylin-eosin, dále imunohistochemického vyšetření protilátkou CK19 a metody RT-LAMP. Studie dosud zahrnuje 21 pacientů, u kterých bylo vyšetřeno 271 uzlin. Mikrometastázy byly metodou RT-LAMP při negativitě ostatních metod prokázány u 6 pacientů.

Závěr:

Porovnání senzitivity detekce uzlinových mikrometastáz metodou molekulární genetiky RT-LAMP, imunohistochemického vyšetření protilátkou CK19 a standardního histologického vyšetření přispěje k určení nejpřesnější metody diagnostiky lymfogenní nádorové diseminace. Její zavedení do rutinní praxe pak významně zpřesní staging nádorového onemocnění, což umožní poskytnout nemocným adekvátní adjuvantní onkologickou léčbu, která povede v konečném důsledku k zlepšení jejich prognózy, resp. přežití.

Podpořeno projektem LFP UK SVV z.č. SVV-2015-260 173.

Adjuvantní léčba NSCLC v běžné klinické praxi**Kolek V., Grygárková I., Kultán J., Jakubec P., Neoral Č., Szkarupa M., Klein J. Bohanes T., Tichý T., Škarda J., Kolář. Z.**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, I. chirurgická klinika, Ústav molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Jsou prezentovány výsledky léčby nemocných s NSCLC po radikální operaci na klinice plicních nemocí a tbc FN Olomouc v období od 12. 1. 2006 do 28. 12. 2013. V tomto období byla adjuvantní chemoterapie navrhována všem nemocným ve stadiu IB, IIA, IIB a IIIA se stavem výkonnosti 0,1 ve věku 18 až 75 let. Byla aplikována kombinace vinorelbinu s karboplatinou (CBDCA) v dávce AUC 5 nebo cisplatinou (CDDP) v dávce 80 mg/m², vinorelbin byl podáván perorálně 60 -80 mg/m² i intravenózně v dávce 25 mg/2. Hodnoceno bylo přežívání ve vztahu k pohlaví, věku TNM klasifikaci, histologii, ke konkrétní podané léčbě a její toleranci.

Adjuvantní léčba byla podána 90 nemocným, což je 44,8 % z operovaných s potenciální možností adjuvantní chemoterapie. Jednalo se o 60 mužů a 30 žen. Medián věku byl 65 let. Pětileté přežívání (MOS) bylo 50,07 %, pětileté specifické přežívání (DSS) bylo 52,98%, medián celkového přežití (MOS) byl 5,17 let, medián specifického přežití (DSS) byl 7,63 let, medián času do progresu (DFS) byl 2,37 let. Léčbu nedokončilo 13 pacientů (14,4 %). V přežívání byl zjištěn signifikantní rozdíl mezi jednotlivými stádii nemoci, nebyl rozdíl mezi typy chemoterapie, pohlavím, věkem, histologií, kouřením a (ne)do- končením adjuvantní léčby.

Výsledky podávání adjuvantní léčby v praxi odpovídají publikovaným výsledkům velkých adjuvantních studií i při použití nižšího dávkování chemoterapie, což je spojené s nižší toxicitou.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/13569

Protonová radioterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Kubeš J.

Proton Therapy Center, Praha

Nemalobuněčný karcinom plic je onemocněním, u kterého se radioterapie uplatňuje v radikální, adjuvantní i paliativní léčbě. Eskalace dávky záření vede k zlepšení lokální kontroly nádoru. Problémem je toxicita léčby, která může zvrátit benefit z lokální kontroly. Proto je vysoce žádoucí použití metod umožňujících eskalaci dávky záření bez navýšení rizika postradiační toxicity. Protonová radioterapie splňuje tento požadavek.

Protonová radioterapie používá k léčbě svazek urychlených protonů. Pro tyto částice je typická ionizace v určité hloubce ve tkáni (v tzv. Braggově peaku) a tato fyzikální charakteristika korpuskulárního záření vede k lepší dávkové distribuci ve tkáních. Tato výhoda se projeví zejména ve tkáních kontralaterálně uložených, například v kontralaterální plicí (obr. 1). Protonová radioterapie redukuje nejen klasické parametry používané při plánování jako dávkové limity (například pro plicní tkáň Dmean, V20Gy), ale též parametry, které jsou hůře dodržitelné fotonovou léčbou a které mají vliv na rozvoj plicní toxicity (například V5Gy).

Protonová radioterapie je ve srovnání s fotonovou léčbou citlivější na pohyby ozařovaných orgánů a na změny jejich tvaru a objemu. Tyto skutečnosti platí ještě důrazněji pro technologii skenování tužkovým svazkem (pencil beam scanning, PBS). Dýchací pohyby je možno řešit několika způsoby – použitím 4D CT a konceptu „internal planning volume, ITV; strategií „repainting“, tj. opakovaného skenování, což vede k snížení rizika „interplay“ efektu; nebo strategií ozařování v řízeném nádechu (active breathing control, ABC). Za optimální považujeme poslední jmenovanou strategii, ABC.

Protonová radioterapie je používána pro radioterapii nemalobuněčných plicních nádorů od stadií I do stadií IIIB. Za optimální považujeme použití protonové radioterapie u pokročilejších inoperabilních nádorových onemocnění, při kterých není možno provést kurativní fotonovou léčbu s dodáním dostatečně vysoké dávky a za dodržení dávkových limitů na kritické orgány.

Karcinoid bronchu. Kdy léčit bronchoskopicky a kdy chirurgicky.**Kolek V.¹, Sova M.¹, Fischer O.¹, Jakubec P.¹, Zatloukal J.¹, Losse S.¹,
Václavík A.¹, Tichý T.²**¹Klinika plicních nemocí a tbc, FN Olomouc, ²Ústav molekulární patologie, LF UP Olomouc**Úvod:**

Karcinoid patří mezi vzácnější nádory s různou prognózou. Podle proliferací aktivity se dělí na typické a atypické formy. Základní snahou v léčbě je odstranění nádoru, což je možné pomocí operace nebo v některých případech pomocí endobronchiální resekce. Oba postupy lze i kombinovat tak, že bronchologie pomáhá při diagnostice nádoru nebo při rekanalizaci bronchu před radikální operací. U inoperabilních nádorů se používá systémová léčba chemoterapií, radioterapie nebo speciální metody s použitím radioizotopů.

Materiál a metody:

Byla zhodnoceny výsledky endobronchiální léčby stopkatých typických karcinoidů bronchu nebo průdušnice na vlastním pracovišti v letech 1995 až 2014.

Výsledky:

za posledních 10 let bylo na našem pracovišti endobronchiálně odresekováno pomocí NdYAG laseru celkem 12 typických karcinoidů. Tumory se vyskytly u 6 mužů a 6 žen s průměrným věkem 45,6 ± 14,6 let. V mediánu sledování 112,6 měsíců (9,7–233 m) byla endobronchiální resekce úspěšná u 10 z nich. U jednoho nemocného došlo k recidivě po 6 měsících, která byla úspěšně řešena chirurgicky. U jedné nemocné došlo k recidivě po 35 měsících, ale objevily se metastázy karcinoidu, který byl posléze označen za atypický. U jednoho nemocného došlo k vzniku metachronního karcinoidu kontralaterálně, který byl rovněž řešen bronchoskopicky. Úspěšnost endobronchiální léčby byla tedy 83 %.

Závěr:

ve shodě s odbornou literaturou (Sutedja, Cavaliere, Van Boxem, Hes A P Brokx) je endobronchiální přístup k typickým karcinoidům považován za optimální řešení s potřebou následných kontrol.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/13569

SYMPOZIUM

Eli Lilly

5. 11. 2015
ALIMTA V LÉČBĚ NSCLC

Předsedající:
Pešek M.

Přednášející:
Koubková L., Skříčková J., Grygárková I.,

ALIMTA/cis jako standard léčby v 1. linii neskvamózního NSCLC

Koubková L.

Výsledky léčby přípravkem ALIMTA v klinické praxi v ČR

(aktuální data z registru TULUNG)

Skřičková J.

Dlouhodobé podávání přípravku ALIMTA (pacientské kazuistiky)

Grygárková I.

Diskuse a závěr sympózia

Pešek M.

SYMPOZIUM

Roche

5. 11. 2015

BEVACIZUMAB V KOMBINACI S CHEMOTERAPIÍ: STANDARD LÉČBY NSCLC.

Předsedající:

Beržinec P.

Koubková L., Pešek M., Skříčková. J.

Přednášející:

Beržinec P., Krákorová G., Hajná A., Koubková L., Benejová A.

Bevacizumab po prvotním zvládnutí kontraindikací

Krákorová G.

Bevacizumab v léčbě plicního karcinomu. Vyhodnocení vlastního souboru pacientů, zkušenosti s léčbou

Beržinec P.

Terapie bevacizumabem u pacientky s generalizovaným bronchogenním adenokarcinomem

Hajná A., Koubková L.

Ěfekt terapie bevacizumabem u 67 leté pacientky s adenokarcinomem

Benejová A.

Analýza celkového přežití

První cílená léčba 1. linie s prokázaným přínosem celkového přežití ve srovnání s chemoterapií u největší* skupiny pacientů s EGFR M+ NSCLC (del19 / L858R)



* Přibližně 90 % pacientů s EGFR M+ má běžné mutace (del19 nebo L858R)

EGFR M+ = pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor
NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Yang JC, Sequist LV, Schuler MH, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046.



Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibů dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresce onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. **Kontraindikace:**

Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroiik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroiika musí mít pacienti pohotovost k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud příjmovitě stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevenými zprávami o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu.

Interakce: In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, neflavinu, sachinaviru, amidaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patří cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a aspartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 07/2015.

Držitel rozhodnutí o registraci: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis.**

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku. www.boehringer-ingelheim.cz

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.



GIOTRIF®
(afatinib) tablety
ROSTOUcí OČEKÁVÁNÍ

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

 **Boehringer
Ingelheim**

SYMPOZIUM

Bohringer Ingelheim

5. 11. 2015

**VARGATEF® A GIOTRIF®- TEORIE A PRAXE V LÉČBĚ NEMALOBUNĚČNÉHO
KARCINOMU PLIC.**

Předsedající:

Pešek M.

Přednášející:

Pešek M., Krákorová G., Svatoň M., Koubková L., Skříčková J.

Praktické zkušenosti s léčbou Giotrifem u našich EGFR mutovaných nemocných s adenokarcinomy plic

Pešek M., Krákorová G., Svatoň M.

Prevence a management nežádoucích účinků léčby afatinibem

Krákorová G.

Nintedanib + docetaxel ve 2. linii léčby pokročilého adenokarcinomu plic

Koubková L.

Specifický léčebný program s přípravkem Vargatef - kazuistika

Skříčková J.

SYMPOZIUM

Bristol-Myers Squibb

5. 11. 2015

**VYUŽITÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU V BOJI S NÁDORY PLIC
EDUKČNÍ**

Předsedající:

Kolek V., Pešek M.

Přednášející:

Ryška A., Špíšek R., Šťastný M., Pešek M.

Nádorová heterogenita u karcinomu plic

Ryška A.

Vztah mezi imunitním systémem a nádory: teorie 3E v imunitním dohledu

Špišek R.

**Unikové strategie nádorů, kontrolní body imunitní reakce
a možnosti jejich ovlivnění**

Šťastný M.

**Proč se mění pohled na imuno-onkologické přístupy
v léčbě karcinomu plic?**

Pešek M.

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

5. 11. 2015

Předsedající:
Krákorová G., Kolek V.

Současné trendy v genomice a molekulární patologii plicních nádorů:

Kde jsme a kam jdeme?

Minárik M.

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

Genomika a molekulární patologie jsou termíny, které dnes již neodmyslitelně patří do procesu diagnostiky a terapie karcinomu plic. Od prvního odhalení významu přítomnosti aktivujících mutací genu EGFR pro pozitivní odpověď nemalobuněčných karcinomů léčených nízkomolekulárními inhibitory tyrozin-kináz před 11ti lety, došlo k výraznému posunu v porozumění mechanismu účinku cílených biologických léčiv. Současně byly na základě přítomnosti specifických genových poruch (mutací), identifikovány profily, které charakterizují daný typ nádoru a předurčují jeho chování ve smyslu prognózy a odpovědi na léčbu. Klasické spektrum typů dle histopatologické klasifikace tak bylo významně rozšířeno o tyto tzv. molekulární subtypy. Kromě již zmíněných EGFR-pozitivních nádorů citlivých na anti-EGFR terapii (gefitinib, erlotinib, afatinib) mezi ně u NSCLC patří nádory nesoucí fúzní produkty genu ALK a amplifikace genů ROS1, které obojí vykazují citlivost na blokátory c-MET signalizace (crizotinib). Tyto subtypy jsou často nalézány především u adenokarcinomů a v současnosti rutinně aplikovány v terapii NSCLC. Dalšími subtypy jsou nádory nesoucí amplifikace RET1, které jsou primárními kandidáty pro terapii na bázi inhibice RET1 a VEGFR (vandetanib, sorafenib, sunitinib). Naopak u skvamózních typů lze vysledovat charakteristické podtypy vykazující amplifikace/ mutace PIK3CA nebo mutace PTEN, obojí představující významné potenciální cíle pro inhibitory zaměřené na PI3K/AKT/mTOR signalizaci (everolimus, temsirolimus). V neposlední řadě jsou to i skvamózní nádory nesoucí amplifikace růstového faktoru FGFR1 citlivé na nově vyvíjené anti-FGFR preparáty (ponatinib, dovitinib).

U SCLC měli doposud snahy o vývoj cílené biologické léčby smíšené výsledky. I zde je však v současné době již v testování několik biologicky cílených přípravků, jejich účinnost je závislá na molekulárním profilu nádoru. Jedná se například o testování anti-PDGFR signalizace imatinib mesylatem účinným u nádorů nesoucích mutace genu PDGFR1 nebo c-Kit a dále také pokračující vývoj preparátů inhibujících již zmíněné základní proliferací signalizační dráhy, jako např. EGFR, VEGFR nebo mTOR, kde lze předpokládat významnost stejných molekulárních prediktorů jako u NSCLC

Pokud hovoříme o současném stavu a směřování molekulárního typování je třeba zmínit, že k výše popsanému rozmachu využití molekulárních vyšetření jako komplementu standardního histopatologického hodnocení došlo především v důsledku bouřlivého rozvoje v oblasti metodiky a postupů využívaných v genomické analýze solidních nádorů. Původní klasické metody vyšetřování sensitivních mutací často vyžadující použití laserové mikrodisekce v zájmu zvýšení poměru nádorových buněk v preparátech, byly postupně zcela nahrazeny specializovanými mutačními technikami s vysokou citlivostí záchytu mutovaných alel. Z pohledu rozšíření metodik používaných v současnosti pro rutinní klinickou praxi jsou to postupy využívající sekvenčně specifickou PCR přednostně amplifikující mutované sekvence, v menší míře pak sekvenčně specifickou hybridizaci či metody sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS). Využití metod NGS je naopak v současnosti zcela zásadní pro výzkum v této oblasti, především při mapování komplexních molekulárních profilů nádorů a pro nalézání nových prediktivních markerů cílené biologické léčby.

Jako o zcela nově nastupujícím trendu však lze hovořit o nedávných výsledcích v oblasti metodiky tzv. tekuté biopsie, neboli vyšetřování molekulárního profilu cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA, ctDNA). Toho je dosaženo s využitím speciálních postupů umožňující záchyt daných genových poruch v krátkých fragmentech DNA uvolňovaných z primárních i sekundárních lezí a volně se vyskytujících v periferní krvi či moči onkologických pacientů. Hlavní význam tekuté biopsie spočívá v možnosti vyšetření v případech, kdy je tumorózní tkáň nepřístupná pro standardní vzorkování. Významný potenciál má i možnost opakovaných tekutých „re-biopsí“ aktuálního nádorového profilu i v průběhu trvání onkologické léčby a to až již za účelem sledování hladin mutace, na kterou je léčba zacílena, nebo za účelem časného záchytu nové mutace indikující nástup léčebné rezistence (např. mutace T790M v exonu 20 genu EGFR).

Nádorové rebiopsie – klíč k cílené léčbě**Svatoň. M., Pešek M.**

Klinika pneumologie a ftizologie, FN a LF UK Plzeň

V poslední dekádě byl zaznamenán velký pokrok v léčbě NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom) díky novým možnostem cílené a biologické léčby. Nicméně i tyto léčebné možnosti ukázaly pouze přechodný antitumorozní efekt s rozvojem nádorové rezistence po určité době od zahájení terapie. Nejvíce je tato skutečnost zkoumána v souvislosti s podáváním EGFR-TKIs (tyrozinkinázových inhibitorů receptoru pro růstový faktor) 1. respektive 2. generace. Odebrané rebiopsie po určité době léčby prokázaly různé příčiny necitlivosti nádoru, které lze v zásadě rozdělit do tří skupin. Zaprvé jde o další změnu na receptoru EGFR – zejména přídatnou mutaci T790M na exonu 20. Dále pak o využití tzv. by-pass stimulace dané dráhy. A v neposlední řadě o přeměnu nádorového „typu.“ Díky bližšímu poznání způsobu nádorové rezistence je pak možné nalézt kroky k jejímu překonání. Zejména u mutace T790M se jako velmi nadějně jeví EGFR-TKIs 3. generace. Nicméně i u těchto preparátů je znám vznik necitlivých klonů, pro které bude nutné hledat nové léčebné možnosti. Zda nádorové změny při jednotlivých léčebných modalitách vznikají pouze díky heterogenitě s potlačením původně citlivého klonu buněk či jde i o de novo mutace vlivem selekčního tlaku prostředí, je otevřenou otázkou. Stejně tak není dosud jasný pohled na nejlepší typ odběru vzorku, kdy se stále více prosazují tzv. tekuté biopsie.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) v roce 2015 v České republice – co se změnilo proti roku 2014

Skříčková J.¹ Bortlíček Z.², Hejduk K.², Pešek M.³, Kolek V.⁴, Koubková L.⁵, Grygárková I.⁴, Tomíšková M.¹, Roubec J.⁶, Havel L.⁷, Salajka F.⁸, Černovská M.⁹, Sixtová D.¹⁰ Grygárková I.⁴, Hrnčiarik M.⁸, Marel M.⁵, Vašáková M.⁹, Šatánková M.¹

¹ Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, ² Institut biostatistiky a analýz LF a PŘF MU,

³ Klinika TRN, FN Plzeň a LF UK, ⁴ Klinika plicních nemocí a TBC FN Olomouc a LF UP, ⁵ Plicní klinika FN Motola 2. LF UK, ⁶ Klinika TRN FN Ostrava, ⁷ Pneumologická klinika FN Bulovka a 3. LF UK,

⁸ Plicní klinika FN Hradec Králové a LF UK, ⁹ Klinika plicní a TBC Thomayerova nemocnice,

¹⁰ Plicní klinika 1. LF UK a VFN Praha

V devadesátých letech 20. století byla do léčby NSCLC zařazena tzv. cytostatika III. generace (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin), jejich využitím bylo dosaženo zlepšení délky života nemocných s NSCLC. Po roce 2000 začíná období, kdy při léčebné rozvaze je snahou pro NSCLC vybrat lék, u kterého je prokázáno, že je účinný u nádoru, který nese určité morfologické a/nebo molekulární genetické znaky. Tento přístup se uplatňuje nejvíce u neskvamózních NSCLC.

Na základě morfologické diagnózy je od roku 2010 v první linii léčby adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu indikováno podání antifolátu pemetrexedu v kombinaci s cisplatinou. Pemetrexed je dále indikován k pokračovací udržovací léčbě NSCLC jiné než převážně dlaždicobuněčné histologie. V léčbě pokročilého NSCLC jsou v současnosti využívány v ČR v léčbě po stanovení diagnózy **inhibitory tyrozinkinázy (TKI) receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)** – afatinib, erlotinib a gefitinib. Léčba po stanovení diagnózy je indikována u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR. Všechny preparáty se podávají perorálně. U 70 % pacientů s NSCLC a pozitivní aktivační mutací genu EGFR, kteří odpovídají na terapii TKI není léčba dlouhodobě úspěšná. Preparáty, které vykazují účinnost i u rezistentních mutací jsou e TKI 3. generace (např. CO-1686 a AZD9291), které jsou právě určeny na překonání rezistence způsobené mutací T790M, která je nejčastější příčinou rezistence na stávající EGFR TKI. V jedné ze studií fáze I přípravek AZD9291 prokázal u 127 pacientů s ověřenou rezistentní mutací T790M 61% objektivních odpovědí a celkovou kontrolu onemocnění 95%.

Dalším z nových preparátů biologické léčby je **crizotinib**, to **selektivní inhibitor ALK (anaplastické lymfom kinázy) a jejich onkogenních variant** (ALK fúze a vybrané ALK mutace). V ČR je indikován až pro druhou a další linii léčby, podává se perorálně. Je indikován u nemocných ALK pozitivních po selhání nejméně jedné linie léčby. U nemocných, u kterých došlo při léčbě crizotinibem k progresi, je indikována léčba dalším inhibitorem ALK **ceritinibem**.

Dalším biologickým preparátem užívaným v ČR v léčbě NSCLC je **protilátka, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGFR**. Jedná se o **bevacizumab**. V České republice je indikováno podání bevacizumabu společně s chemoterapií na bázi platiny v 1. linii léčby nemocných s adenokarcinomem. Velmi nadějným preparátem biologické léčbě je nintedanib. Jedná se o **inhibitor angiogeneze, působící na několik cílů**, které hrají v regulaci angiogeneze roli. Nintedanib v kombinaci s docetaxelem je indikován ve druhé linii léčby pacientům s pokročilým NSCLC neskvamózního typu.

Dalším novým přístupem k léčbě nádorového onemocnění je **imunoterapie**. Tato léčba není změřena na nádor samotný, ale na imunitní systém pacienta. Cílem léčby je podpořit imunitní systém tak, aby mohl odstranit nádorové buňky.

V prezentovaném sdělení budou zmíněny další preparáty pro léčbu NSCLC, u kterých byla prokázána účinnost v klinických studiích, a také budou prezentována data nemocných léčených výše uvedenými preparáty v České republice.

Update klinických doporučení pro diagnostiku a léčbu pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

Koubková L.

Pneumologická klinika UK 2 LF a FN Motol, Praha

Ve sdělení je podán přehled nejdůležitějších aktualizací vybraných mezinárodních i domácích guidelineů a konsenzů pro oblast diagnostiky a léčby pokročilých stádií nemalobuněčného karcinomu plic, které byly publikovány od konání západočeských pneumoonkologických dnů v minulém roce a které reflektují současné trendy vývoje péče o pacienty s tímto onemocněním ve světě a u nás. Jsou diskutovány změny v nejnovějších vydáních aktualizovaných guidelineů: ESMO (srpen 2015), ASCO (srpen 2015), NCCN v 7.2015 a Modrá kniha, 21. vydání (září 2015). Update je zaměřen především na provedené změny ve formulaci doporučení, či na přidání event. odstranění některých konkrétních doporučení. Doporučení, která přetrvávají z předchozích vydání v nezměněné formě, nejsou v rámci sdělení pro omezený časový prostor diskutována.

V mezinárodních a lokálních konsenzech a doporučeních k diagnostice je stanovení histologického typu NSCLC, včetně využití imunohistochemických metod a následné vyšetření mutačního stavu EGFR a ALK pozitivitu již zcela akceptovaným standardem, včetně určitých subpopulací skvamózního karcinomu. V USA (NCCN) lze sledovat nástup NGS metod do klinické praxe.

V současných ESMO guidelineů pro léčbu pokročilého/metastazujícího NSCLC chemoterapií 1. linie je cisplatinu u pacientů s neskvamózním NSCLC léčeným dvojkombinací s cytostatikem 3. generace nadále považována za lék volby a 4 cykly za standardní délku léčby 1. linie a tuto skutečnost reflektuje i aktuální schéma algoritmu léčby v posledním vydání Modré knihy. Udržovací léčba se jako léčebná možnost pro vybrané pacienty stala integrální součástí všech guidelineů, včetně recentní aktualizace ASCO guidelineů.

V oblasti molekulárně cílené léčby je potvrzena zásadní úloha léčby EGFR TKIs u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR v 1. linii léčby (bez ohledu na výchozí PS). V NCCN guidelineů a ASCO guidelineů je již u pacientů s EGFR M+ doporučováno pokračování léčby EGFR TKIs i při známkách progresse onemocnění, buď v monoterapii (asymptomatická progresse) nebo v kombinaci s další léčbou (symptomatická progresse). Do guidelineů i do klinické praxe se již dostal crizotinib u ALK pozitivních NSCLC kromě USA i do Evropy, zde však zatím pouze pro druhou a následné linie léčby. Nově se do guidelineů v Evropě (včetně Modré knihy) dostal ceritinib. Součástí guidelineů v Evropě se pro 2. linii léčby stal nintedanib a v USA se do guidelineů dostl ramucirumab s docetaxelem a nivolumab ve druhé linii léčby.

V ESMO guidelineů je nově zvýrazněna role kombinační léčby s karboplatinou v 1. linii u starších pacientů nebo vhodných pacientů s PS 2. Naopak, v USA byl z NCCN guidelineů odstraněn algoritmus pro 3. linii léčby a obecně, spíše než členění na jednotlivé linie léčby se začíná uplatňovat sekvenční léčba dle molekulárních charakteristik nádoru.

Inhibice ALK – současné a budoucí možnosti v léčbě NSCLC**Kolek V.¹, Pešek M.², Skříčková J.³, Grygárková I.¹, Roubec J.⁴, Koubková L.⁵, Černovská M.⁶, Hejduk K.⁷, Bortlíček Z.⁷**

Pneumologická pracoviště:

¹Olomouc, ²Plzeň, ³Brno, ⁴Ostrava, ⁵Praha – Motol, ⁶Thomayerova nemocnice Praha, ⁷IBA Brno

Selektivní inhibice ALK (anaplastické lymfomové kinázy) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace) je rychle se rozvíjející oblastí v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. Prvním účinným lékem v této indikaci je crizotinib, který byl v ČR podáván od r. 2011 v rámci programu časného přístupu, později podle paragrafu 16 a od dubna r. 2014 je hrazen v pneumoonkologických centrech. Je podáván po selhání první linie léčby v dávce 250 mg dvakrát denně u NSCLC s prokázanou ALK translokací. Pro její průkaz se používá imunohistochemické a/nebo imunofluorescenční (FISH) vyšetření. Do června 2015 bylo vyhodnoceno 35 pacientů, 20 mužů, 15 žen s průměrným věkem 69 (31–75) let. Nekuřáků bylo 13 (37.1 %), bývalých kuřáků bylo 9 (25.7 %) a kuřáků 13 (37.1 %). U 27 pacientů šlo o adenokarcinom, u 4 o NOS, u jednoho o adenosquamózní karcinom a u jednoho o epidermoidní karcinom. U 5 nemocných bylo stadium IIIB, u 30 pacientů stadium IV. Crizotinib byl podán v 2. linii u 23 pacientů, ve 3. linii u 8 pacientů, ve 4. linii u 3 pacientů a v 5. linii u jednoho pacienta. Efektivita léčby byla vyhodnocena u 27 pacientů. Ke kompletní remisi došlo u 3 (8.4 %), parciální remisi u 6 (17.1 %), ke stabilizaci u 11 (31.4 %) a k progresi nemoci u 7 (20.0 %) pacientů. Medián PFS byl 4,9 měs a median OS byl 22,2 měsíců. Léčba byla velmi dobře tolerována. Toxicita stupně 3 (gastrointestinální dyskomfort a zvýšení jaterních testů) byla pozorována u 6 (17.1 %) pacientů. V práci jsou uvedeny možnosti inhibice ALK dalšími léky, které se podávají po selhání crizotinibu při vzniku sekundárních mutací. Je hodnocena možnost léčby mozkových metastáz a léčba při pomalé progresi nemoci.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT/13569

Dynamika LDH v séru při monitorování efektu léčby erlotinibem u pacientů s pokročilým NSCLC

Fiala O.^{1,2}, Pešek M.³, Fínek J.¹, Topolčan O.⁴, Racek J.⁵, Svatoň M.³, Šorejs O.¹, Benešová L.⁶, Bortlíček Z.⁷, Chloupková R.⁷, Minárik M.⁶

¹Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

²Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

³Klinika pneumologie a fteologie LF UK a FN Plzeň

⁴Oddělení nukleární medicíny – imunoanalytická laboratoř LF UK a FN Plzeň

⁵Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

⁶Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES), Genomac výzkumný ústav, Praha

⁷Institut biostatistiky a analýz Masarykova Univerzita, Brno

Úvod:

Zavedení inhibitorů tyrosinkináz 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. S ohledem na jejich relativně nízkou incidenci v naší populaci je hledání jiných biomarkerů, využitelných pro predikci nebo monitorování efektu terapie EGFR-TKI velmi přínosné. Zvýšená hladina LDH v séru je popisována jako nepříznivý prognostický faktor u řady maligních onemocnění včetně NSCLC, ale poznatky o dynamice LDH během onkologické léčby však dosud chybí.

Cíle:

Zjištění významu dynamiky LDH v séru při monitorování efektu léčby erlotinibem u pacientů s pokročilým NSCLC.

Metodika:

Soubor pacientů, u kterých jsme hodnotili dynamiku LDH čítá 309 pacientů s pokročilým stádiem NSCLC (IIIB, IV), kteří byli léčeni erlotinibem. Hladina LDH v séru byla stanovena před zahájením a po jednom měsíci léčby. Absolutní rozdíl v LDH byl definován jako: Δ (delta) = hodnota po jednom měsíci léčby - hodnota, při zahájení léčby erlotinibem. Negativní delta znamená pokles hladiny LDH a pozitivní delta znamená zvýšení hladiny LDH. Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle hodnoty Δ : skupina I = pokles LDH ($\Delta < -0,3$ ukat/l), skupina II = stabilní hodnota LDH ($-0,3 \text{ ukat/l} \leq \Delta \leq 0,3 \text{ ukat/l}$) a skupina III = vzestup LDH ($\Delta > 0,3 \text{ ukat/l}$). Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera, srovnání bylo provedeno log-rank testem.

Výsledky:

Kontroly onemocnění (DCR) ve skupině I bylo dosaženo u 86,7 % (104/120) pacientů, ve skupině II u 85,2 % (98/115) pacientů a ve skupině III u 73,0 % (54/74) pacientů ($p=0,006$). Mediány přežití bez známek progresu (PFS) a celkového přežití (OS) u pacientů ve skupině I činily 3,7 a 13,2 měsíce vs. 3,0 a 16,4 měsíce ve skupině II vs. 2,1 a 11,4 měsíce ve skupině III ($p=0,010$ a $p<0,001$).

Závěr:

Výsledky naší studie ukazují, že dynamika hladiny LDH v séru dobře koreluje s léčebným efektem erlotinibu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u pacientů s poklesem LDH po jednom měsíci léčby (skupina I), naopak nejhorších výsledků bylo dosaženo u pacientů, u kterých došlo po jednom měsíci léčby ke vzestupu LDH (skupina III). Sledování hladiny LDH v séru je jednoduché, levné a dobře dostupné biochemické vyšetření, využitelné k monitorování efektu léčby erlotinibem u pacientů s pokročilým NSCLC.

Studie byla financována z Národního program udržitelnosti I (NPU I) č. L01503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

Efficacy and safety of afatinib and nintedanib in the real life setting – a single institution experience

Hochmair M. J.

Leiter der Onkologischen Amb. + Tagesklinik - Pav. Leopold I
Respiratory Oncology Unit (ROU)
Otto Wagner Spital
Wien

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related deaths in Austria. The discovery of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, like Afatinib, has significantly impacted the treatment of patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. Also Nintedanib, a novel triple angiokinase inhibitor, in combination with docetaxel showed a clearly better survival in patients with non-squamous histology. These novel agents demonstrate efficacy and are well-tolerable. We will show the Austrian experience with these two drugs in the real life setting – a single institution experience.

SYMPOZIUM

AstraZeneca

6. 11. 2015

ROLE EGFR MUTACÍ U NSCLC

Předsedající:

Kolek V., Skříčková J.

Přednášející:

Koubková L., Černovská M., Ryška A.

Jak dále po selhání prvoliniové léčby EGFR TKI?

Koubková L.

Gefitinib v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

Černovská M.

Testování EGFR mutací u NSCLC-včera, dnes a zítra

Ryška A.

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

6. 11. 2015

Předsedající:
Roubec J., Havel L.

Prognostický význam KRAS mutace u pacientů s pokročilým NSCLC léčených 2. nebo 3. linií chemoterapie

Svatoň. M.¹, Fiala O.^{2,3}, Pešek M.¹, Bortlíček Z.⁴, Minarik M.⁵, Benešová L.⁵

¹Klinika PNE, FN Plzeň, ²Onkologická a radioterapeutická klinika LFUK a FN Plzeň,

³Biomedicínské centrum LFUK v Plzni; ⁴IBA, MU Brno; ⁵CEGES, Genomac, Praha.

Prediktivní a prognostický význam KRAS mutací je cílem výzkumu zejména u pacientů léčených EGFR-TKIs, méně pak u první linie chemoterapie. Pro vyšší linie chemoterapií je v tomto ohledu pouze velmi málo dat. Cílem naší práce bylo posoudit význam KRAS mutace a jejich typů ve vztahu k přežití a výsledku terapie u pacientů s pokročilým NSCLC léčených docetaxelem nebo pemetrexedem ve 2. či 3. linii léčby.

Celkem jsme posuzovali skupinu 127 nemocných, kteří byli rozděleni v závislosti na typu KRAS mutace na KRAS wild-type a KRAS mutované, kteří byli dále děleni na dle typu mutace na skupinu s mutací G12C a skupinu s jiným typem KRAS mutace.

PFS nebylo mezi zkoumanými skupinami pacientů signifikantně odlišné. Ve vztahu k celkovému přežití (OS) jsme zaznamenali významný rozdíl jednak mezi pacienty KRAS wild-type a pacienty s KRAS mutací (16,1 vs. 7,2 měsíců, $p=0.008$). Rovněž tak i mezi pacienty s KRAS mutací G12C ve srovnání s pacienty s jinými typy KRAS mutace (6,4 vs. 10,3 měsíce, $p=0,011$).

Stav genu KRAS (obzvláště pak mutace typu G12C) koreluje s horší prognózou u pacientů léčených docetaxelem či pemetrexedem ve 2. resp. 3. linii. Tyto závěry by bylo vhodné validovat prospektivní studií.

Studie byla financována z Národního program udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

Uzlinový syndrom

Havel D.

PNE klinika FN Plzeň

Kazuistické sdělení. V červnu 2015 jsme hospitalizovali na JIP plicní kliniky 65-letého muže s lymfadenopatií, horečkami, vysoce pozitivním prokalcitoninem, respiračním selháním a nejasným otokem krku a hlavy. Navzdory intenzivní diagnostice i terapii pacient po cca 14 dnech hospitalizace zemřel pod obrazem náhle příhody břišní. Přestože na příčinu lymfadenopatie bylo pomýšeno, pacient se nedožil cílené léčby. Ve sdělení se zabýváme doporučenými postupy pro diagnostiku lymfadenopatie a zdůrazňujeme využití bed-side ultrazvuku při diagnostice akutních stavů.

Imunoterapie karcinomu plic – současnost a výhledy

Koubková L.

Pneumologická klinika UK 2 LF a FN Motol, Praha

Imunoterapie se stává další možnou alternativou v léčbě bronchogenního karcinomu. Jedná se o zcela odlišný způsob léčby nádorového onemocnění, který není zaměřený na samotný nádor, ale na imunitní systém. Povrchové antigeny přítomné na nádorových buňkách mohou být efektivním a specifickým léčebným cílem a strategie založená na protilátkách inhibujících kontrolní body imunitní reakce výrazně zlepšuje protinádorovou imunitní odpověď. Monoklonální protilátky blokující CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) a receptor PD-1 (protein programované buněčné smrti) a jeho ligand PD-L1 prokázaly klinickou účinnost.

PD-1 je exprimován na aktivovaných T a B lymfocytech. V nádorovém mikroprostředí je aktivován vazbou na ligandy PD-L1 a PD-L2. Tyto se fyziologicky vyskytují na T a B lymfocytech, makrofázích, NK-buňkách, dendritických a žírných buňkách, ale i na nádorových buňkách. Vazba ligandu s PD-1 na povrchu T lymfocytů vede k jejich inaktivaci či smrti, proto vazba monoklonální protilátky na PD-1 či jeho ligand vede k obnovení aktivity T lymfocytů. CTLA-4 se jako negativní regulátor imunity uplatňuje v časně fázi aktivace T lymfocytů při jejich aktivaci dendritickými buňkami (především na úrovni lymfatických uzlin), zatímco PD-1 spíše v efektorové fázi inaktivováním T cytotoxických lymfocytů (na periférii či v nádorovém mikroprostředí).

Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1. Na základě výsledku studie fáze III CheckMate 017 byl v 3/2105 schválen FDA pro léčbu pokročilého squamosního NSCLC s progresí po léčbě platinovým dubletem, v 7/15 pak v EU. V této studii byl nivolumab versus docetaxel podáván 272 pacientům s pokročilým squamosním NSCLC, kteří progredovali po předchozí léčbě platinovým dubletem. Studie splnila svůj primární cíl, OS byl statisticky významně lepší v rameni s nivolumabem (9.2 vs 6.0 měsíce; HR = 0.59; 95% CI, 0.44-0.79; P = .00025), rovněž PFS byl lepší v rameni s nivolumabem (HR=0,62), ORR v rameni s nivolumabem byl 20%, s docetaxelem 9%. Expres PD-L1 nebyl prognostickým ani prediktivním faktorem účinnosti..Probíhá ještě řada dalších studií s nivolumabem u NSCLC i SCLC.

MK-3475, Pembrolizumab, je další plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1. Probíhá řada studií u pacientů s NSCLC již dříve léčených i neléčených.

MPDL3280, Atezolizumab je protilátkou namířenou proti PD-L1. V roce 2013 byly prezentovány výsledky studie fáze I u předléčených pacientů s NSCLC. Výrazně lepší léčebná odpověď byla u pacientů s vysokou expersí PD-L1.

MEDI4736, Durvalumab je další humanizovaná IgG1 protilátka, která se váže na ligand PD-L1. Byla testována ve studii fázi I, probíhají studie fáze II a III, také v kombinaci s tremelimumabem.

Denosumab u plicního karcinomu – analýza přežití**přednáška je sponzorovaná firmou AMGEN s.r.o.****Havel L.¹, Krejčí J.², Tóthová Z.¹**¹Thomayerova nemocnice, Praha 4,²Nemocnice Bulovka, Praha 8

Kostní nádorová choroba je spojena se zvýšením morbidity i mortality u nemocných s karcinomem plic. Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na lidský RANK ligand s vysokou afinitou a specificitou. Vazbou na RANK ligand brání denosumab aktivaci receptoru RANK na povrchu osteoklastů a jejich prekursorů, čímž brání kostní destrukci při metastatickém postižení skeletu.

Dříve prezentovaná data naznačovala možnost ovlivnění doby celkového přežití nemocných léčebných denosumabem. 1)

Retrospektivně byl analyzován soubor 59 nemocných s karcinomem plic léčených v období únor/2013 - květen 2015 na plicní klinice Bulovka. Finální analýza tohoto souboru bude prezentována na Západočeských pneumoonkologických dnech 2015

1) Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. J Thorac Oncol 2012;7:1823-1829.

ODBORNÝ PROGRAM

lékaři

6. 11. 2015

Předsedající:
Koubková L., Ryška A.

Alisertib (MLN8237)+Paclitaxel versus Placebo+Paclitaxel for Relapsed SCLC

Taofeek K. Owonikoko¹, Tibor Csozsi², Kristiaan Nackaerts³, Edgardo Santos⁴, Christina S. Baik⁵, Erzesbet Juhasz⁶, Vitezslav Kolek⁷, Gyula Ostoros⁸, Jaromir Roubec⁹, Hossein Borghaei¹⁰, Alberto Chiappori¹¹, Christos Chouaid¹², Margarita Majem¹³, E Jane Leonard¹⁴, Jungah Jung¹⁵, Claudio Dansky Ullmann¹⁴, David Spigel¹⁶

¹Hematology & Medical Oncology, Emory University School of Medicine, Atlanta/GA/United States of America,

²Department of Oncology, Hetenyi G Korhaz, Onkológiai Központ, Szolnok/Hungary,

³Department of Respiratory Diseases, Respiratory Oncology Unit, KU Leuven-University of Leuven, University Hospitals Leuven, Leuven/Belgium,

⁴Department of Oncology, Lynn Cancer Institute/florida Atlantic University, Boca Raton/FL/United States of America,

⁵Division of Medical Oncology, Thoracic, Head, and Neck Program, University of Washington, Seattle Cancer Care Alliance, Seattle/WA/United States of America,

⁶Országos Koranyi Tbc És Pulmonológiai Intézet, Budapest/Hungary,

⁷Department of Klinika Plícních Nemoci A Tuberkulózy, Fakultní Nemocnice Olomouc, Olomouc/Czech Republic,

⁸Viii. Tudobelosztály, Országos Koranyi Tbc És Pulmonológiai Intézet, Budapest/Hungary,

⁹Klinika Plícních Nemoci A Tbc, Fakultní Nemocnice Ostrava–Poruba, Ostrava/Czech Republic,

¹⁰Department of Medical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia/PA/United States of America,

¹¹Department of Thoracic Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc, Tampa/FL/United States of America,

¹²Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil/France,

¹³Department of Oncology, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/Spain,

¹⁴Oncology Clinical Research, Millennium Pharmaceuticals, Inc., A Wholly Owned Subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, Cambridge/MA/United States of America,

¹⁵Statistics, Millennium Pharmaceuticals, Inc., A Wholly Owned Subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, Cambridge/MA/United States of America,

¹⁶Sarah Cannon Research Institute/tennessee Oncology, Nashville/TN/United States of America

Background: Small cell lung cancer (SCLC) is an aggressive malignant disease comprising approximately 14 % of all lung cancers, with approximately 31,000 new diagnoses each year in the USA. SCLC has a very poor prognosis, particularly in patients presenting with extensive stage disease. Platinum-based combinations are standard first-line therapy for SCLC; however, relapse is almost universal (>=85 %) and patients require further treatment in subsequent lines. Effective new targeted therapies are needed to improve the poor outcomes observed in SCLC. Alisertib is an investigational, orally available, selective inhibitor of Aurora A kinase. Alisertib has shown single-agent antitumor activity in preclinical in vivo models of SCLC and has demonstrated synergism with paclitaxel in this setting. Single-agent alisertib has demonstrated promising efficacy in patients with relapsed/refractory SCLC (Melichar B, et al. *Lancet Oncol* 2015;16[4]:395-405). Further, phase 1 and 2 eva-

luation of alisertib+paclitaxel in patients with relapsed ovarian cancer and breast cancer has suggested the antitumor activity of this combination (Falchook G, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23[8] Suppl_1:abstract; Coleman R, et al. *Ann Oncol* 2014;25[Suppl_4]:abstract 8760). Here we describe the design and objectives of an ongoing phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of alisertib+paclitaxel versus placebo+paclitaxel in patients with relapsed SCLC and previously treated with only one line of platinum-based therapy (NCT02038647). Methods: Approximately 166 adult patients with relapsed SCLC after standard first-line platinum-based therapy, measurable disease by RECIST v1.1, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 or 1 will be enrolled at approximately 80 sites in the USA and Europe. Patients will be randomized 1:1 (stratified by type of relapse [sensitive vs resistant/refractory] and presence of brain metastases) to receive 28-day cycles of either alisertib 40mg or matched placebo PO twice daily on days 1-3, 8-10, and 15-17, plus paclitaxel 60 or 80 mg/m² IV, respectively, on days 1, 8, and 15, until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint of the trial is progression-free survival (PFS). Assuming a hazard ratio of 0.6 for PFS, a total of 138 progression/death events will be required to provide 85 % power (two-sided alpha=0.05). Secondary endpoints include: overall and complete response rates; disease control rate; duration of response; overall survival; safety (NCI-CTCAE v4.03); alisertib pharmacokinetics; and symptom-related endpoints (symptom score, time to symptom relief, time to symptom progression). Evaluation of candidate biomarkers in tumor tissue specimens and in circulating tumor cells (CTC)/circulating tumor DNA, change from baseline in CTC numbers, and health-related quality of life (EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13 instruments) are exploratory endpoints. As of 10 April 2015, there are 60 sites open in 6 countries with 90 patients randomized. The study continues to enroll patients. Results: not applicable Conclusion: not applicable

Jak ovlivňují jednotlivé typy mutací EGFR využití TKI v léčbě pokročilých stádií NSCLC?

Koubková L.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Léčba inhibitory tyrozin-kinázy (TKI) je už dlouho nedílnou součástí mezinárodních i národních guidelines pro léčbu NSCLC EGFR Mut+. V průběhu času byla publikována řada prací, které zlepšily naše znalosti o roli a chování EGFR receptorů, zdokumentovaly výskyt jednotlivých typů mutací EGFR a následně dovolily jejich rozdělení podle výskytu na časté (delece na exonu 19 a mutace L858R exonu 21) a vzácné. Procentuální zastoupení jednotlivých typů je různé v různých populacích, časté mutace (exon 19 a exon 21) ve většině publikovaných prací zaujímají 75-80%. Zbývajících 10-15% tvoří mutace na exonech 18 a 20.

Již v roce 2006 byly zveřejněny výsledky menších studií, ve kterých autoři dokumentovali rozdílnost populací s různými mutacemi a také rozdílné účinky léčby TKI inhibitory. Nezávisle na sobě autoři došli k závěrům, že ačkoli pro oba typy časných mutací znamená léčba TKI 1. generace (gefitinib, erlotinib) přínos, pro pacienty s mutací na exonu 19 je tento přínos významně větší jak při hodnocení přežití bez progresse (PFS), tak při hodnocení celkového přežití (OS). Následně byly tyto skupiny analyzovány v celé řadě klinických studií, které s erlotinibem a gefitinebem probíhaly.

V posledních 5 letech se detailnějšímu výzkumu jednotlivých typů mutací EGFR začala věnovat velká pozornost. V publikovaných výstupech z klinických studií jsou nyní často populace pacientů rozděleny podle typů mutací a pro jednotlivé podskupiny nemocných jsou výsledky alespoň dodatečně publikovány zvlášť. Další potvrzení tohoto přístupu bylo publikováno na ASCO 2014 (American Society of Clinical Oncology). První prací byla souhrnná analýza výsledků klinických studií fáze III LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 (afatinib, TKI 2 generace), ve které byl prokázán pozitivní efekt afatinibu u pacientů s delecí na exonu 19, zatímco výsledky pro exon 21 nebyly zdaleka tak povzbudivé.

První klinická studie, která zkoumala účinnost dvojkombinace cílené léčby (bevacizumab s erlotinibem, publikováno později v Lancet Oncol. 2014) byla také přednesena na ASCO 2014. Přinesla další potvrzení rozdílného přínosu cílené léčby u pacientů EGFR Mut+ podle typu mutace. Jedná se o studii fáze II, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvojkombinace cílené léčby bevacizumabu s erlotinibem a ve které měli pacienti s mutací na exonu 19 významně větší přínos z léčby kombinací vs pacienti s mutací na exonu 21. Obdobně byly výsledky ramene s monoterapií erlotinibem.

V tomto roce jsou postupně publikovány výsledky pro 3. generaci TKI, která by měla přinést pacientům s pokročilým NSCLC další zlepšení léčby. TKI 3. generace jsou prvními inhibitory tyrozin-kinázy, které jsou účinné i proti nejčastějšímu typu rezistentní mutace T790M na exonu 20 (přípravky AZD9291 a rociletinib). Je možné, že v budoucnosti budou léčebné guidelines obsahovat doporučení rozdělená podle jednotlivých typů EGFR mutací a linií léčby (a dalších významných faktorů).

Výsledky léčby gefitinibem dle lokalizace aktivační mutace genu EGFR v České republice v období 4 let (2011–2014)

Skříčková J.¹, Hejduk K.¹¹, Bortlíček Z.¹¹, Pešek M.², Kolek V.³, Koubková L.⁴, Havl L.⁵, Zemanová M.⁶, Roubec J.⁷, Sixtová D.⁸, Salajka F.⁹, Čoupková H.¹⁰, Tomišková M.¹, Grygárková I.³, Havel L.⁵, Hrnčiarik M.⁹, Černovská M.⁸, Marel M.⁵, Vašáková M.⁸

¹ Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

² Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

³ Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc

⁴ Plicní klinika FN Motol, Praha

⁵ Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha

⁶ Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

⁷ Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

⁸ Plicní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice

⁹ Plicní klinika, FN Hradec Králové

¹⁰ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

¹¹ Institut biostatistiky a analýzy LF a PŘF MU

Úvod:

V léčbě pokročilého NSCLC jsou v současnosti využívány v ČR v léčbě po stanovení diagnózy inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Léčba inhibitory tyrozinkinázy po stanovení diagnózy je indikována u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR. V této indikaci jen na základě výsledků studie IPASS v České republice užíván od února 2011 gefitinib. Podává se perorálně. Léčba je především staršími pacienty velmi dobře snášena.

Cíl práce:

V České republice bylo od února 2011 do prosince 2014 léčeno gefitinibem 161 nemocných s průkazem aktivační mutace na exonech 19. ne bo21.gefitinebem. Cílem práce je porovnání obou skupin nemocných především se zaměřením na úspěšnost léčby dle typu aktivační mutace.

Výsledky:

Delece na exonu 19 byla prokázána u 105 nemocných (70 žen a 35 mužů). Bodová mutace na exonu 21 byla zjištěna u 56 nemocných (39 žen a 17 mužů). Na zvolené hladině významnosti $\alpha=0,05$ nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi zastoupením pohlaví ($p=0,727$).

Na zvolené hladině významnosti nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve věku pacientů ($p=0,204$). Medián věku byl ve skupině s delecí na exonu 19 66 let a 69 let ve skupině s bodovou mutací na exonu 21.

Na zvolené hladině významnosti $\alpha=0,05$ nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v zastoupení kuřáků. P-hodnota Fisherova exaktního testu $p=0,354$. Na zvolené hladině významnosti $\alpha=0,05$ byl prokázán statisticky významný rozdíl v zastoupení adenokarcinomu (96,2% ve skupině s delecí a 85,7% ve skupině s bodovou mutací. Hodnota Fisherova exaktního testu $p=0,045$.

Na zvolené hladině významnosti $\alpha=0,05$ nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v performance statusu (PS) v době zahájení léčby. P-hodnota Fisherova exaktního testu $p=0,547$. Rovněž na zvolené hladině významnosti $\alpha=0,05$ nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v klinickém stadiu v době zahájení léčby. P-hodnota Fisherova exaktního testu $p=0,999$. V obou skupinách převažovalo stádium IV.

Při porovnání zastoupení CR+PR+SD nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v léčebné odpovědi. P-hodnota Fisherova exaktního testu $p=0,479$. Stejně tak při porovnání zastoupení CR+PR nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v léčebné odpovědi ve prospěch skupiny s delecí na exonu 19. P-hodnota Fisherova exaktního testu $p=0,052$.

Medián celkového přežití byl 22,7 měsíce ve skupině s delecí na exonu 19 proti 16,3 měsíce ve skupině s budovou mutací. Na hladině významnosti $\alpha=0,05$ nalezen statisticky významný rozdíl v celkovém přežití pacientů. P-hodnota Log-rank testu $p = 0,390$. V obou skupinách cca 70 % pacientů stále žije nebo je jejich stav neznámý. V důsledku vysokého podílu cenzorovaných pacientů jsou výsledné odhady přežití zatíženy velkou variabilitou

Na hladině významnosti $\alpha=0,05$ nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití bez známek progresu (11,0 ve skupině s delecí proti 9,4 měsíce ve skupině s bodovou mutací. P-hodnota Log-rank testu $p = 0,202$.

Závěr:

Při porovnání obou skupin nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v době přežití a času do progresu. Rovněž nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi charakteristikami jednotlivých skupin. Na výsledek celkového přežití se musíme dívat velmi opatrně, protože v obou skupinách ještě téměř 70 % nemocných žije.

Kazuistické sdělení zkušeností s léčbou Avastinem (bevacizumabem)

Kadlec B.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno

Docetaxel vs. Check-point inhibitory: porovnání profilu nežádoucích účinků

Havel L.

Pneumologická klinika, Thomayerova nemocnice, Praha 4

Docetaxel představuje standardní léčbu druhé linie NSCLC. V současné době jsme svědky nástupu nového léčebného přístupu u NSCLC –imunoonkologie, s diametrálně odlišným mechanismem účinku. Diametrálně odlišný je i profil nežádoucích účinků. Ve sdělení budou prezentovány hlavní odlišnosti nežádoucích účinků.

Crizotinib jako účinná léčba pacientky s ROS1 translokací – kazuistika**Svatoň M.¹, Pešek M.¹, Krákorová G.¹**

Klinika pneumologie a ftyzeologie LF UK a FN Plzeň

Naše kazuistika se týká 53-leté ženy, nekuřačky, astmatičky, které byl v září 2013 diagnostikován adenokarcinom pravého horního plicního laloku s klinickým stagingem IA. Po vyřešení předoperační přípravy komplikované trombózou v. jugularis int. vpravo nemocná podstoupila pravou horní lobektomií. Pooperačně však bylo vzhledem k průkazu pravostranné hilové a mediastinální lymfadenopatie restážíováno na st. IIIA. Proto byla zahájena adjuvantní chemoterapie v kombinaci vinorelbin cis/carbo-platina. Následně byl pro progresi lymfadenopatie podáván pemetrexed v 2. linii. Tato léčba byla s velmi dobrým efektem, celkem nemocná obdržela 9 cyklů léčby. Významný přínos pemetrexedu lze vysvětlit v mezidobí prokázanou translokací genu ROS1. Vzhledem k podobnosti s již známou translokací ALK lze očekávat též velmi dobré působení pemetrexedu i v těchto indikacích. Po další progresi onemocnění (jednak stran rozsahu lymfadenopatie a pak i nově plicní a pleurální metastázy) byly zvažovány léčebné možnosti 3. linie. Dle tehdejších guidelines zbýval pouze erlotinib, nicméně byly již známé velmi dobré výsledky studie fáze I s crizotinibem u pacientů s translokací ROS1. Ve snaze o cílenou léčbu pro naši nemocnou jsme vybrali tento preparát. Nyní je nemocná léčena již 3 měsícem (od 7/2015), kdy kontrolní PET/CT prokázalo parciální regresi onemocnění. Z nežádoucích účinků se objevil pouze přechodný průjem na počátku léčby.

Cobas® EGFR Mutation Test v2 – tekutá biopsie**Blanárík I.**

Roche s.r.o.

**Představujeme nový cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD)**

Je nám potěšením, že Vás můžeme informovat o dostupnosti nového kitu **cobas® EGFR Mutation Test v2**, který je certifikovaný pro in vitro diagnostiku, CE-IVD.

Produkt cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD) identifikuje gen receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) u DNA pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) izolované z plazmy nebo tkáně. Test je rovněž vhodným nástrojem pro výběr pacientů s NSCLC vhodných k léčbě inhibitory EGFR tyrosin kinázy (TKI).

Vlastnosti testu:

- **Široké pokrytí mutací** – cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD) je založen na PCR v reálném čase a identifikuje 42 mutací v exonech 18–21, včetně L858R, L861Q a mutace pro rezistenci na TKI, T790M.
- **Vhodný pro vzorky plazmy i tkáně** – cobas® test je určen jak pro testování vzorků plazmy, tak tkáně a umožňuje testovat současně oba druhy vzorků na jedné destičce. Firma Roche rovněž investovala do vývoje cell-free DNA (cfDNA) izolačního kitu optimalizovaného pro extrakci volné DNA z plazmy.
- **Kontinuální pracovní postup od izolace k výsledku** – Aby byla zajištěna plynulá integrace kitu cobas® EGFR Mutation Test v2 do již existujících laboratorních postupů, navázala firma Roche na úspěšný EGFR test první generace. Při testování DNA z plazmy trvá celý pracovní postup od izolace DNA k získání výsledku méně než čtyři hodiny. Při testování vzorku tkáně je celý proces hotový za méně než osm hodin.
- **Semi-Quantitative Index (SQI)** – pro testování vzorků plazmy jsme do výsledného reportu testu cobas® EGFR Mutation Test v2 zařadili novou hodnotu, tzv. semi-kvantitativní index (Semi-Quantitative Index – SQI). Tato hodnota vyjadřuje změnu množství mutované volné DNA (cfDNA) ve vzorku. Při opakovaném testování pomocí EGFR mutačního testu umožňuje SQI určit tendenci v progresi nádoru.

Liquid Biopsy – Big Hope or Big Hype?

Ryška A.

Fingerlandův ústav, FN Hradec Králové

Podporováno firmou Roche s.r.o.

POSTEROVÁ SEKCE

Dlouhodobé sledování karcinoidů plic – naše zkušenosti

Kulísková J.¹, Fischer O.¹, Polášek V.³, Kultán J.¹, Grygárková I.¹, Tichý T.², Kolek V.¹

¹Plicní klinika, Fakultní a univerzitní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc

²Oddělení klinické a molekulární patologie, Fakulta medicíny, Univerzita Palackého,

I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc

³Plicní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati a.s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

Karcinoid plic představuje malou, ale přesto významnou skupinu plicních malignit. Dle klasifikace WHO 2010 je typický karcinoid řazen jako dobře diferencovaný neuroendokrinní tumor (G1 NET), atypický pak jako středně diferencovaný neuroendokrinní tumor (G2 NET), v naší literatuře jsou však termíny typický a atypický karcinoid silně vžity. Oba entity představují dohromady 1–2 % plicních nádorů. Díky své poměrně příznivé prognóze (5-leté přežití přes 90 % u G1 NET, 40–60 % u G2 NET) a nízké incidenci stály v minulosti na okraji zájmu pneumoonkologů. Nicméně pokroky v oblasti molekulární genetiky a biologie otevírají nové možnosti v jejich dosud omezené léčbě. Jde jednak o terapii radioizotopy vázanými na somatostatínová analoga, jednak o stále experimentální mTOR inhibitory, anti-angiogenní monoklonální protilátky a nízkomolekulární inhibitory PI3/Alt/mTOR signální kaskády. Dovolujeme si prezentovat výsledky třináctiletého sledování (2002–2013) plicních karcinoidů na naší klinice a plicním oddělení Tomáše Bati Zlín. Konsekutivně i retrospektivně (sledování začalo v roce 2010) jsme sledovali soubor 122 nemocných s histologicky potvrzeným karcinoidem plic. Šlo o 78 případů G1 NET a 44 případů G2 NET. Do analýzy jsme zařadili jen nemocné s kompletní anamnézou a radiologickou dokumentací, celkem šlo 48, resp. 25 nemocných (G1 NET, resp. G2 NET). Atypický a typický karcinoid byly analyzovány částečně zvlášť pro odlišnou prognózu. Věk nemocných činil 24–82 let, průměrně 62 let pro G1 NET, 58 let pro G2 NET, medián 53 a 62 let. Průměrná délka sledování činila 4,5 let pro G1 NET (medián 3,7 let), a 4,8 let (medián 3,4 let) pro G2 NET. Sledovali jsme populační charakteristiku souboru, staging, vstupní symptomy, případné paraneoplastické projevy, hladiny vybraných onkomarkerů, léčbu, rekurence onemocnění, 5-leté a 10-leté přežití a výskyt duplicitních malignit. Většina nemocných (n=55) podstoupila primárně chirurgický výkon, menší část (n=11) tumorů s vhodnou topickou charakteristikou byla řešena primárně endobronchiálně, u dvou z 11 nemocných byl pro histologicky pozitivní spodinu léze při kontrolní bronchoskopii indikován následný chirurgický výkon. K lokální rekurenci došlo u dvou nemocných (n=2) s G1 NET po laserové terapii a jednoho (n=1) G2 NET, řešeného primárně chirurgicky, onemocnění generalizovalo v jednom případě (n=1) G1 NET a dvou případech (n=2) G2 NET. Naše zkušenost potvrzuje výbornou prognózu typického karcinoidu (5-leté přežití 97 %, 10-leté přežití 91 % – jediné úmrtí pro progresi již vstupně generalizovaného onemocnění, další 3 nemocní zemřeli na interní komorbidity a duplicitní malignity) a horší prognózu nemocných s atypickým karcinoidem (5-leté přežití 80 %, 10-leté 72 %), kde ovšem jen ve dvou případech šlo o progresi základního onemocnění, další 4 nemocní zemřeli pro duplicitní malignity.



Krok za hranice možností

Představujeme Vargatef® jako **1. trojitý inhibitor angiokinázy** registrovaný pro léčbu druhé linie plicního adenokarcinomu

Poprvé za téměř deset let mají pacienti s plicním adenokarcinomem k dispozici novou léčbu 2. linie. Vargatef® v kombinaci s docetaxelem významně prodloužil medián celkového přežití o více než 1 rok (12,6 měsíců při léčbě přípravkem Vargatef® v kombinaci s docetaxelem oproti 10,3 měsícům při léčbě samotným docetaxelem). Zlepšení účinnosti provázely obecně svládnutelné nežádoucí příhody při udržení kvality života na srovnatelné úrovni jako při léčbě samotným docetaxelem.

POPRVÉ PŘI LÉČBĚ 2. LINIE MŮŽETE PŘEKROČIT HRANICE MOŽNOSTÍ

Zkrácená informace o přípravku Vargatef®:

Složení: Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100/150 mg (ve formě nintedanibi esilas). **Indikace:** Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem. Doporučená maximální denní dávka 400 mg nesmí být překročena. Tobolky přípravku Vargatef musí být užívány perorálně, pokud možno s jídlem, spolknuty celé s vodou, nesmějí se žvýkat ani drtit. Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat přínos léčby, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Příjem, který byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem, je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydrataci a léčivými přípravky proti průjmům, například loperamidem, přičemž může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef. Nauzea a zvracení byly většinou mírné nebo středně závažné intenzity. Během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, je třeba sledovat krevní obrazy. Zvýšením hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALKP) či bilirubinu bylo ve většině případů reverzibilní. Inhibice VEGFR může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. U pacientů na chronické nízkodávkové terapii nízkomolekulárními hepariny nebo kyselinou acetylsalicylovou nebyla zjištěna zvýšená frekvence krvácení. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami není doporučeno léčit přípravkem Vargatef. **Interakce:** Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Při společném podávání s nintedanibem mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol nebo erythromycin) zvýšit expozici nintedanibu. Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je považována za nízkou. **Nežádoucí účinky:** Velmi častými nežádoucími účinky byly neutropenie, snížená chuť k jídlu, elektrolytová nerovnováha, periferní neuropatie, krvácení, průjem, zvracení, bolest břicha, zvýšení hladin jaterních testů, mukozitida a vyrážka. Častými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie, abscesy, sepse, dehydratace, venózní tromboembolie, hypertenze a hyperbilirubinémie. Podíl pacientů s gastrointestinální perforací byl nízký. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu při teplotě do 25 °C, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 11/2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Vargatef 100 mg EU/1/14/954/001-003; Vargatef 150 mg EU/1/14/954/004. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.**

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1; www.boehringer-ingelheim.cz

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

SYMPOZIUM

Bristol-Myers Squibb

SYMPOZIUM BMS – KOMERČNÍ

Předsedající:

Pešek M.

Přednášející:

Skřičková J., Kolek V., Krajsová I., Havel L.

Epidemiologie SQ NSCLC v ČR

Skříčková J.

Současné možnosti léčby SQ NSCLC a imunoterapie jako nová modalita

Kolek V.

Zkušenosti s imunoterapií u pokročilého melanomu

Krajsová I.

Opdivo (nivolumab) – nový standard léčby SQ NSCLC ve 2.linii

Havel L.

ODBORNÝ PROGRAM

nelékaři

5. 11. 2015

Předsedající:

Neklová I., Zvaradoňová Maříková V.

Infekční komplikace u onkologicky nemocného

Vatahová E., Vondráčková L.

Klinika PNE, FN Plzeň

Infekční komplikace u onkologicky nemocných je v současné době jeden z nejzávažnějších problémů. Jde o druhou nejčastější příčinu smrti, proto je nutné věnovat této problematice zvýšenou pozornost.

Nádorové onemocnění a léčba s ním spojená, je pro organismus natolik závažný stav, že vyžaduje bariérový přístup ošetřování. Je nutné přihlížet na rizika infekcí spojených s nutností invazivních vstupů. Včasné odhalení rizikových situací vede ke snížení hospitalizačních dnů a tím tak i k zlepšení psychického stavu nemocného.

Právě sestra, která je v úzkém kontaktu s nemocným, může zásadním způsobem snížit riziko rozvoje infekčních komplikací tím, že dodržuje standardní postupy a edukuje nemocného o rizicích a možných komplikacích.

kontakt:

vatahovae@fnplzen.cz

Vyšetřovací metody v pneumonologii

Kudličková I., Nová R.

Klinika PNE, FN Plzeň

Nádorová onemocnění plic má první příznaky až v pozdějších stádiích onemocnění. Nicméně existuje celá řada vyšetřovacích metod, které ji mohou prokázat. Jsou to vyšetření fyzikální, mikroskopická, zobrazovací a laboratorní. V jejich kombinaci je možné zcela jistě říci, zda se jedná nebo nejedná o rakovinu plic.

Postup v diagnostice rakoviny plic zahrnuje sepsání anamnézy, fyzikálního vyšetření plic a pacienta. Následují další invazivní a neinvazivní vyšetřovací metody.

Prezentace je zaměřena na jednotlivé vyšetřovací metody v pneumonologii potřebné k diagnostice onkologického onemocnění plic.

kontakt:

novar@fnplzen.cz

Pozdní komplikace po Ca rekta**Zvardoňová Maříková V., Šebková H.**

Klinika PNE, FN Plzeň

Úvod:

V naší kazuistice popisujeme případ 62-letého muže, který byl přijat pro masivní fluidothorax vpravo.

Před první hospitalizací na naší klinice byl pacientovi v roce 2012 diagnostikován karcinom horního rekta. Následně byla dokončena Hartmannova resekce, vyvedení terminální stomie. Po tomto výkonu byl pacient zcela bez potíží až do roku 2015. Téhož roku byl na doporučení praktického lékaře přijat na naši kliniku, pro námahovou dušnost a bolesti pod pravou lopatkou. Vstupní skiagram hrudníku a sonografické vyšetření pleury potvrdilo rozsáhlý pleurální výpotek vpravo. Následně byla provedena hrudní drenáž. Z cytologického vyšetření výpotku byla potvrzena malignita.

Tato kazuistika poukazuje na smutný fakt, že i přes cílenou onkologickou léčbu nelze zabránit recidivě nebo propuknutí dalšího zhoubného onemocnění téhož či jiného orgánu.

Metodika:

Naše klinika je schopna zajistit hrudní drenáž a následně léčbu maligního výpotku včetně aplikace sterilního talku intrapleurálně při opakované tvorbě maligního výpotku.

Závěr:

Pacient je v současné době v péči onkologické kliniky.

Kontakt:

marikova@fnplzen.cz

Nové možnosti v léčbě nádorů plic – Giotrif - cílená léčba**Černá E.**

Klinika PNE, FN Plzeň

V léčbě karcinomu plic se stává standardem terapie cílená. Léčba, která prodlužuje přežití pacientů ve IV stadiu za hranici 14 měsíců. V některých případech u pacientů s EGFR aktivační mutací až za hranici 30 měsíců.

Giotrif je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku Afatinib.

Afatinib blokuje činnost skupiny proteinů, která je známá pod názvem ErbB včetně EGFR receptoru pro epidermální růstový faktor nebo ErbB1, Her2, ErbB2, ErbB3 a ERbB4. Tyto proteiny jsou zapojeny do růstu a šíření buněk zhoubných nádorů a mohou být ovlivněny změnami-mutacemi v genech, které je vytvářejí. Blokádou činnosti těchto proteinů může tento přípravek bránit růstu a šíření buněk zhoubných nádorů.

Tento lék se indikuje u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic.

Výhodou Giotrifu je podání per os na lačno. Při podávání tohoto léku je důležitá edukace nemocného, jak nemocný Giotrif užívá, jak zvládá nežádoucí účinky, aby léčba nemusela být předčasně ukončena. Při správné edukaci biologicky léčeného onkologického pacienta hraje velmi důležitou roli sestra ve spolupráci s lékařem.

kontakt:

e.v.cernych@seznam.cz

Přístrojová podpora u onkologických pacientů

Valtrová M.

Klinika PNE, FN Plzeň

Nedílnou součástí komplexní onkologické péče je veškerá paliativní léčba. Jejím cílem je zmírnit potíže nemocného a pozitivně ovlivnit kvalitu jeho života. Týká se pacientů, jejichž nemoc je ve stádiu, kdy byly vyčerpány všechny léčebné postupy (chirurgická léčba, chemoterapie, radioterapie, cílená biologická léčba) a už nelze uvažovat o vyléčení.

Prostřednictvím přístrojové podpory můžeme onkologicky nemocným pacientům v pokročilém stádiu onemocnění zmírnit obtíže (dráždivý kašel, dušnost, dechová nedostatečnost), které onemocnění způsobuje. V případě uzávěru průdušek růstem nádoru dovnitř se snažíme zlepšit průchodnost dechových cest pomocí laseru, elektrokauteru nebo kryokauteru. Lze použít také brachyterapii a endobronchiální stenty. U pacientů s léčebně neovlivnitelnými primárními nádory plic, hrudní stěny a mediastina, případně metastazujícími nádory plic, které vedou k respirační nedostatečnosti, může být indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie prostřednictvím koncentrátoru kyslíku jako součást paliativní léčby.

Prezentace je zaměřena na možnosti přístrojové podpory při léčbě onkologicky nemocných pacientů, jako jednu z možností jak stabilizovat a zlepšit kvalitu jejich života i přes nepříznivou prognózu onemocnění.

kontakt:

valtrovam@fnplzen.cz

Prevence vzniku dekubitů u onkologicky nemocných

Červinka A.

Klinika PNE, FN Plzeň

Úvod:

Na našem pracovišti jsou hospitalizováni pacienti nejen s respiračním selháním, ale i onkologičtí pacienti. V současné době se nabízí technologie Safetac, kterou využíváme k prevenci vzniku dekubitů u těchto nemocných.

Cíl:

Předání zkušeností s převazovým materiálem s technologií Safetac na pracovišti PNE- JIP.

Metodika:

Technologie Safetac razantně minimalizuje bolest a poškození tkáně při výměně krytí. Krytí s vrstvou Safetac se nepřilepí k vlhké ráně. Přilne k okraji rány, čímž zabrání maceraci, přitom nestrhává kůži ani nezpůsobuje puchýře a udržuje v ráně optimální mikroklima. Znamená to méně bolesti, méně stresující výměnu krytí, potažmo i rychlejší proces hojení.

Závěr:

Naše zkušenosti s použitím krycího materiálu se Safetac technologií, se ukázaly jako velmi přínosné nejen při ošetřování ran, ale i jako prevenci vzniku macerací kůže s následkem dekubitu.

Kontakt:

cervinkaa@fnplzen.cz

Bronchologie – kazuistiky

Eksteinová H., Tušlová R.

Klinika PNE, FN Plzeň

Naše klinika je specializované pneumoonkologické centrum pro léčbu nemocných s plicními nádory.

Jednou z často používaných metod v oblasti intervenční bronchologie je kryoterapie, kterou používáme při léčbě onkologických pacientů na naší klinice. Uvedená léčebná metoda pacienta nevyлéčí, ale zlepší mu kvalitu života.

Cílem prezentace je seznámení s touto metodou u nemocných s endobronchiálním karcinomem. Prezentace obsahuje 3 kazuistiky, kterými se postupně zabýváme.

kontakt:

tuslovar@fnplzen.cz

Psychosociální podpora onkologických pacientů v ošetrovatelské péči**Neklová L.**

Klinika PNE, FN Plzeň

Ošetrovatelská péče o pacienty s onkologickou diagnózou představuje nejen péči klinickou a medikamentózní, ale i péči psychologickou, sociální a spirituální. Role nelékařského zdravotnického pracovníka, zvláště pak sestry, tak nabývá v moderním pojetí ošetrovatelství stále většího významu s širším spektrem působnosti.

Cílem psychosociální podpory u onkologických pacientů je především individualizovaná pomoc ve smyslu nastavení a udržení příznivého psychosociálního klimatu, ve kterém mohou optimálně působit všechny léčebné i ošetrovatelské intervence na nemocného. K dosažení tohoto cíle potřebuje sestra nejen dostatek odborných vědomostí, dovedností a zkušeností, ale v mnoha různých situacích jsou zároveň prověřovány i její charakterové vlastnosti a úroveň osobnostní vyzrálosti.

Mezi aktivity, které pomáhají zajistit žádoucí psychickou rovnováhu klienta, patří: profesionální vystupování nelékařských zdravotnických pracovníků (NLZP), kvalitní komunikace mezi NLZP a pacientem, umění naslouchat nemocnému, schopnost empatie, úcta a pozitivní vztah k pacientovi, individuální přístup k nemocnému, spolupracující pacient, aktivní rodina a další.

kontakt:

nekloval@fnplzen.cz

Je tabák zdraví škodlivý?

Lacina L., Šalplachtová L., Školníková A.

Klinika Pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice na Bulovce Praha

Prezentace je rozdělena do několika okruhů mapujících historii objevení tabáku, jeho distribuci. Rozvoje tabákových společností až po samotnou léčbu závislosti na tabáku.

Součástí příspěvku je grafická část, která zachycuje mimo jiné množství cigaret vykouřených za doby trvání občanské války v Americe. Či mýty o neškodnosti cigaret.

Vliv reklamy a filmového průmyslu na cílovou skupinu dětí a adolescentů. Náklady na léčbu závislosti potažmo léčby onemocnění způsobená pravidelným užíváním tabákových výrobků.

kontakt:

Ladislav.lacina@bulovka.cz

Cartigge@gmail.com

alice.skolnikova@bulovka.cz

Jak mohou sestry ovlivnit vznik nádorového onemocnění?

Marešová J.

Klinika PNE, FN Plzeň

Nádorová onemocnění jsou z hlediska výskytu celosvětovým problémem a jejich včasné odhalení je důležité pro další vývoj nemoci. Kouření patří v případě karcinomu plic mezi nejvýznamnější rizikové faktory a je zdůrazňována důležitost zanechání kouření.

Vyvstává nám otázka, co můžeme jako sestry udělat, aby se snížil počet potencionálních onkologických pacientů. Jako plnohodnotní členové zdravotnického týmu máme možnost ovlivnit kvalitu života nemocných i zatím zdravých jedinců. Závislost na tabáku není zlovyk, ale nemoc, se kterou je ještě možné pracovat.

Přednáška prezentuje možnosti sester v léčbě závislosti na tabáku. Zdůrazňuje význam krátké intervence. Je to správně vedená konverzace, kterou uplatňujeme při každé prohlídce nebo návštěvě pacienta a je směřována na jeho vlastní zdraví a životní styl.

Prezentace nabízí informace o možném dalším vzdělávání sester v oblasti odvykání kouření..

kontakt:

maresovaja@fnplzen.cz

EUNI.cz (Elektronická UNiverzita) je prvním internetovým vzdělávacím portálem pro lékaře v České republice, který je akreditován ČLK v rámci systému kontinuálního vzdělávání.

Přístup na adrese: www.euni.cz

Lekce EUNI

Nemalobuněčný karcinom plic

Autoři:

Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
MUDr. Kateřina Košatová
MUDr. Jiří Votruba
MUDr. Petr Mukenšnabl
MUDr. Jitka Jakešová
MUDr. PharmDr. Jan Dvořák
MUDr. Ondřej Fiala
MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.

Garant:

Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

Obsah lekce:

Bronchogenní karcinom a jeho diagnostika
Chemoterapie v léčbě NSCLC
Cvičné otázky a kazuistiky

Registrace:

Registrovat se můžete na stránkách www.euni.cz.
Registrace i studium je pro lékaře **ZDARMA**

Akreditované testy

až 12 kreditů ČLK za jejich úspěšné absolvování

Partner lekce



Pokud jste se již v minulosti na stránkách www.euni.cz zaregistrovali a nepamätujete si Vaše přihlašovací údaje, napište nám na adresu studijni@euni.cz, nebo nás kontaktujte na telefonu 724 600 747, kde Vám rádi pomůžeme.