



ABSTRAKTY

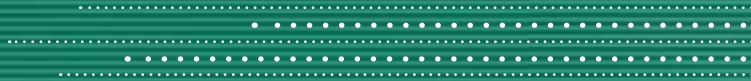
XIV

ZÁPADOČESKÉ

PNEUMONKOLOGICKÉ

DNY

9. – 10. 11. 2006



Marel M.

I. klinika TRN, 1. LF UK a VFN

Vývoj epidemiologických ukazatelů plicní rakoviny v České republice

Plicní karcinom (BCA) zůstává po mnoho let jedním z nejzávažnějších zdravotních problémů v České republice. Incidence u mužů sice od poloviny 90. let mírně poklesla avšak stále je jednou z nejvyšších v Evropě i ve světě. U žen dochází teprve v posledních letech k poklesu růstu incidence. V tomto sdělení bychom rádi popsali vývoj i současný stav nejdůležitějších epidemiologických ukazatelů tohoto onemocnění.

Z nedávno získaných údajů o úmrtnosti na BCA v letech 1940 až 2003 ze Státního zdravotního ústavu vyplývá, že se počet mužů a žen zemřelých na toto onemocnění v ČR v tomto období zvýšil cca 10x. Viz tab. 1

Tabulka 1 Úmrtnost na BCA v letech 1940–2003

	Muži abs. počet	Ženy abs. počet	n/100000	n/100000
1940	426	134	12,1	3,7
1960	3145	386	66,8	7,8
1980	5100	638	101,8	12,0
2000	4480	1246	89,6	23,6
2003	4227	1341	85,1	25,6

Vývoj incidence BCA v ČR (n/100 000) od roku 1970 do roku 2003 ukazuje tab. 2

Tabulka 2: Incidence BCA v ČR 1970–2003

Rok	1970	1980	1990	2003
Muži	89,4	100,2	99,6	92,5
Ženy	7,7	11	15,9	26,7

Z tabulky vyplývá, že vrchol incidence byl u mužů v 90. letech (1996 = 102,3), u žen byla zatím nejvyšší incidence v roce 2002 (26,9). Pro lepší představu uvedeme i absolutní počty diagnostikovaných. V roce 2003 to bylo 4 589 mužů a 1397 žen.

Pokud se blíže podíváme na incidenci dle věkových skupin pro rok 2003, je zřejmé, že u mužů se BCA diagnostikuje nejvíce ve věku 70–74 let (798 mužů), u žen ve věku 75–79 let (249 žen).

Ve věku pod 60 let bylo diagnostikováno v roce 2003 z celkového počtu 4 589 nemocných mužů 1298 = 28,2 %.

Mezi ženami bylo diagnostikováno toto onemocnění pod 60 let u 403 nemocných z celkového počtu 1397, což je u 28,8 %.

Podobné jsou i údaje o úmrtnosti pro rok 2003. Z nemocných mužů umírá pod 60 let 1072 což je 25,4 % z celkového počtu zemřelých. U žen zemře pod 60 let na dgn BCA 325 nemocných což je 24,2 % ze všech žen s BCA.

O současné úrovni diagnostiky a léčby nás rovněž informují data v ročence Novotvary 2003 vydané UZISem ČR.

Ze všech nově diagnostikovaných nemocných mužů v ČR (4589) bylo histologicky verifikováno 72 %, nejvíce v Plzeňském kraji 90 %. Včasnost diagnostiky byla hodnocena u 4076 nemocných. Z nich bylo do 3 týdnů diagnostikováno 62,6 %, nad 6 týdnů 10,6 %.

Stadia, ve kterých byli nemocní diagnostikováni, byla hodnocena u 3428. Z nich bylo v I. stadiu TNM diagnostikováno 398 (11,6 %), ve druhém TNM stadiu bylo 293 (8,5 %) ve III. TNM stadiu bylo 1106 (32,2 %) a ve IV. stadiu TNM bylo nejvíc nemocných, 1631 (47,7 %).

Chirurgickou léčbu (exstirpaci či radikální odstranění nádoru) mělo 10,8 % nemocných mužů, radioterapii (RT) 21,8 %, chemoterapii (CHT) 32,1 %, neléčeno bylo 44,5 %, nejvíce v kraji Praha.

Podobné údaje pro ženy jsou následující: Z celkem 1397 nově diagnostikovaných bylo verifikováno 69 %, nejvíce v kraji Olomouc, 86,7 %. Včasnost diagnostiky byla hodnocena u 1193 nemocných žen. Do 3 týdnů bylo diagnostikováno 61 %, nad 6 týdnů 12,2 %. Stadia TNM byla stanovena u 994 žen. V I. stadiu TNM bylo diagnostikováno 10,3 %, v II. stadiu TNM 6,9 %, ve III. stadiu TNM 27 % a ve IV. stadiu 55,8 %.

Chirurgickou léčbu (exstirpaci či radikální odstranění nádoru) podstoupilo 10,1 % nemocných žen, radioterapii mělo 18,5 %, CHT 31,1 %, neléčeno bylo 47,1 %.

Pětileté přežívání nemocných z let 1994 -1998 bylo u mužů 6,3 % a 9,3 % u žen pro všechna stadia TNM.

Histologické typy BCA se v ČR mění jen málo, jak vyplývá z následující tabulky 3 zahrnující údaje jak pro celou ČR, tak ze dvou klinických pracovišť z posledních let. Lze pozorovat mírný pokles epidermoidního typu BCA a nárůst adenokarcinomu.

Tabulka 3 Morfologické typy BCA v ČR a na dvou klinických pracovištích

Histologie		1985	1990	1997	1998 – 2000	2002	2001 – 2003	2004 – 2005
Epidermoidní ca	ČR FN Motol I. TRN	55 %	52 %	51 %	49 %	51 %	37 %	29 %
Adeno ca	ČR FN Motol I. TRN	13 %	17 %	19 %	26 %	20 %	34 %	27 %
Malobuněčný ca	ČR FN Motol I. TRN	23 %	23 %	23 %	18 %	22 %	18 %	25 %
Nediferencovaný – velkobuněčný ca	ČR FN Motol I. TRN	9 %	8 %	7 %	7 %	7 %	11 %	19 %

Nakonec si dovoluji zkopírovat mapu ČR se zakreslenými údaji o incidenci plicních tumorů. Je zřejmé, že jich ubývá od západu na východ. Zda je to vliv jiných kuřáckých zvyků nebo jiných faktorů např. úroveň radiace, způsoby výživy, vlivy prostředí či jiné by si jistě vyžádalo další studium.

Pokud srovnáme starší údaje s výše uvedenými vidíme, že se situace nelepší přes veškerou dosavadní snahu. BCA je i nadále nejčastěji smrtícím nádorem u mužů a třetím nejčastěji smrtícím nádorem u žen (za kolorektálním ca a karcinomem prsu).

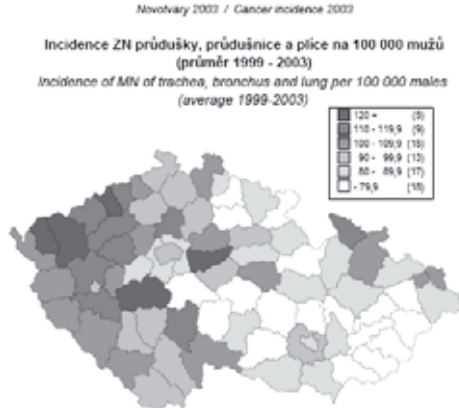
Na BCA umírá v ČR stále téměř 5 600 osob, mění se poměr muži ženy od dříve uvedených 10 : 1 k současnému poměru 3 : 1. Nedaří se zvýšit počty diagnostikovaných ne-

mocných v časnějších TNM stadiích – např. v roce 1980 bylo v I. a II. stadiu diagnostikováno 39,4% mužů a 27,87% žen, v roce 1996 to bylo jen 16,7% mužů a 15,1% žen. V posledním hodnoceném roce 2003 lze pozorovat lehké zlepšení, kdy se I. a II. stadium TNM diagnostikovalo u 20,1% nemocných mužů a 17,2% žen s BCA.

Jako příznivý trend lepší úrovně diagnostiky lze hodnotit i vyšší procento verifikovaných BCA v roce 2003 u 72% mužů a 69% žen než bylo v roce 1980 kdy byl BCA verifikován u 63% nemocných bez rozdílu pohlaví. I v procentu osob diagnostikovaných za více než 6 týdnů dochází k příznivému posunu ve prospěch dříve diagnostikovaných. V roce 1980 byl BCA diagnostikován za více než 6 týdnů u 26% nemocných, v roce 2003 „jen“ u 10,6% mužů a 12,2% žen.

Vývoj ukazatelů léčby se mění jen málo. Pozitivní je, že oproti 9,3% operovaným mužů z let 1980 jich dnes podstoupí tuto léčbu 10,8%, u žen se procento operovaných změnilo méně, z 9,4% na 10,1%. Indikací radioterapie (RT) jak se zdá během uplynulých 26 let ubývá. Oproti 26% mužů a 19% žen podstoupivších RT v roce 1980 je jich v roce 2003 21,8% a 18,5%. Naopak přibýlo procento nemocných léčených chemoterapií. V roce 1980 to bylo 17,8% mužů a 18,4% žen, v roce 2003 je to 32,1% mužů a 31,1% žen.

Jak se zdá hlavním důvodem změn v epidemiologických ukazatelích BCA jsou měnící se kuřácké zvyky, důkladnější diagnostika (narůstající počty CT, PET aj) i zlepšené možnosti CHT a operativy. K zásadnímu obratu může vést další rozšíření nejúčinnějších léčebných modalit (kombinace CHT a operace, nové účinné léky i další stadium biologické léčby nádorů) a prosazení screeningových metod (low dose spiral CT v kombinaci s autofluorescenční bronchoskopií u rizikových skupin určených dle genetických rizik, biomarkerů, profesionální zátěže, kuřáctví a spirometrie) do včasného vyhledávání operabilních forem BCA.



Mukenšnabl P.

Šíklův ústav patologie FN a LF UK Plzeň

Histomorfologické a imunohistochemické prognostické ukazatele maligních nádorů plic

Patologie se snaží stejně jako další medicínské obory podílejíci se na diagnostice v rámci svých metodických možností poskytnout klinickým lékařům co nejvíce informací a charakteru maligního plicního procesu včetně informací o prognostických faktorech. A to jednak u individuálních pacientů, jednak také obecně podle jednotlivých morfologických typů plicních nádorů. Sdělení uvádí hlavní morfologické a imunohistochemické nálezy u nejběžnějších typů maligních nádorů plic a analyzuje jejich možný prognostický význam.

Minarik M.

Laboratoř molekulární genetiky a onkologie

Genomac International, s.r.o., Praha

Moderní farmakogenomika v léčbě solidních nádorů

Moderní onkologická léčba vychází z principů nádorového vzniku a progresu. Aktivita většiny cytostatik je zaměřena na potlačení, či úplnou inaktivaci systémů DNA a RNA syntézy a buněčného dělení. Mechanismem účinku bývá často indukované poškození primární či sekundární struktury DNA (platinové deriváty), znemožnění replikace v důsledku konjugace lékového metabolitu s DNA řetězcem (antimetabolity), blokace enzymů replikace a transkripce (topoisomerázové inhibitory), inhibici mitotického dělení (mitotické inhibitory), indukce apoptózy atd. U nově vyvíjených antitumorových biologických přípravků je to pak přímý vstup do molekulárních drah signálních přenosů (tyrozin-kinázové inhibitory) nebo jejich blokaci (inhibitory růstových faktorů). Nové možnosti se začínají také zvolna rýsovat v oblasti přímého ovlivnění genetické informace (genová terapie).

Racionální volba protinádorové léčby vychází především z testování molekulárních profilů nádorů a testování citlivosti organismu vůči zvoleným protinádorovým mechanismům. V praxi lze toto převést na vyšetřování genetických markerů, kterými jsou např. somatické mutace vyšetřované z tkáňových vzorků (biopsie, resekáty) nebo vrozené polymorfismy detekované z periferní krve. Tyto markery jsou v přímé souvislosti s účinkem daných přípravků, většinou se jedná o geny účastnící se ve výše zmíněných mechanismech, jako například enzymy pro syntézu a opravu DNA a RNA, signální faktory, růstové faktory, atd. Jejich aktivita tak umožňuje odhad léčebného účinku, případně může signalizovat lékovou rezistenci.

V současnosti jsou vyšetření zaměřena především na genetické markery na úrovni změn v primární DNA sekvenci (mutace a polymorfismy), genové amplifikaci (stanovení počtu genových kopií) a genové expresi (kvantifikace mRNA). V budoucnu však lze očekávat další možnosti, především v oblasti detekce DNA methylace, sledování úrovně proteinové exprese či RNA interference.

Lze očekávat, že vyšetření molekulárních prediktorů se stane standardní součástí terapeutického procesu a jejich použití bude významným faktorem zvýšení účinnosti nádorové léčby a snížení jejich stále rostoucích nákladů.

Podporováno IGA MZ NR/9087-3.

Stupalová J.

Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav v Brně

Přínos PET a PET/CT k diagnostice a stagingu bronchogenního karcinomu

Pozitronová emisní tomografie /PET/ pracuje na principu detekce hypermetabolických ložisek v tkáni. Nevýhodou této metody-nedostatek informací o anatomické lokalizaci a morfologii ložiska – odstranila kombinace s CT, prováděná formou buď hybridního zobrazení nebo nebo dodatečné fúze samostatně získaných obrazů.

Vyšetření se prosadilo v diferenciální diagnostice plicních uzlů, ve stagingu nemalobuňčného plicního karcinomu, detekci recidiv a částečně i v hodnocení odpovědi na léčbu. PET se považuje za vysoce senzitivní při odlišení solitárních benigních a maligních plicních uzlů, senzitivita je v literatuře udávána mezi 90–100 %,specifita 70–95 %. Metoda ovšem není sto detekovat ložiska menší než 5 mm, dalším limitem je možnost falešně pozitivního nálezu při aktivních granulomatozních /tbc, sarkoidoza/ nebo jiných zánětlivých procesech /např. aspergiloza/. Při stagingu tkví přínos PETu zejména v detekci infiltrovaných lymfatických uzlin v plicních hlech a mediastinu a v odhalení vzdálených metastáz. Považuje se za nej přesnější neinvazivní metodu pro určení stadia u pokročilých NSCLC a doporučuje se pro zpřesnění stagingu před definitivním rozhodnutím o způsobu terapie.

V běžné praxi se nyní jako radiofarmakum pro PET užívá převážně /18F/fluoro-2-deoxy-D-glukoza /FDG/. V blízké budoucnosti se dá očekávat rozšíření dalších radiofarmak – konkrétně analogu thymidinu /18F/3-deoxy-3-fluorothymidinu /FLT/, který mimo jiné prokazuje vyšší specifitu pro rozlišení maligních plicních tumorů od benigních lézí, a měl by tedy zlepšit diagnostiku v této oblasti.

Pešek M.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

Prediktivní faktory karcinomu plic – současný stav a perspektivy

Autor uvádí v přehledu současný stav výzkumu genetických prediktorů léčebné odpovědi na cytostatika se zaměřením na problematiku bronchogenního karcinomu. In vitro byly prokázány tyto vztahy u řady skupin genů, které jsou zodpovědné za různé mechanismy chemosenzitivity či chemorezistence. Jsou to geny se skupinami přenašečů, např. známý p-glykoprotein, geny související s cíli některých látek, jako jsou např. tubuliny při léčbě vinca alkaloidy či taxany. Dále sem patří i proteiny související s těmito cíli, geny zodpovědné za nitrobuňčnou detoxikaci, např. glutathion-s-transferázy. Velká pozornost je věnována i proteinům zodpovědným za rozpoznání poškození DNA a reparativním problémům – např. XPD či BRCA 1. Význam se přisuzuje i regulátorům buněčného cyklu, např. genům CCND1. Další skupinou genů se vztahem k chemosenzitivitě jsou regulátory mitogenních signálů – např. EGFR, K-RAS, regulátory signálů přežití, integriny, faktory transkripce a regulátory apoptózy.

Mezi klinicky významné prediktory patří v současnosti p-glykoprotein, který může sloužit za prediktor účinnosti chemoterapie u SCLC i u NSCLC. K ověřeným prediktorům patří dále vrozené polymorfismy ERCC1, XRCC3 a CCND1. K prediktorům patří i úroveň exprese u RNA BRCA-1 a ERCC1. V neposlední řadě sem patří i získané mutace k ras onkogenu, mutace p 53 se sníženou či vymizelou funkcí příslušných proteinů a mutace a amplifikace genů pro EGFR. Přítomnost některých mutací se vzájemně vylučuje (k-ras, EGFR, k ras a p 53), zatímco jiné se mohou vzájemně kombinovat (p53 a EGFR).

Práce podpořena grantem MZ NR/9087-3.

Pafko P.

III. chirurgická klinika, 1. LF UK FN Motol Praha

Chirurgická léčba BCA

V přednášce upozorněno na to, že chirurgická léčba BCA je v ČR velmi nízká a v posledních letech osciluje kolem 10% nově hlášených případů. Ve vyspělých zemích EU je toto procento dvojnásobné. Nepochybně na této smutné situaci se podílí vedle pacienta a lékařů prvního kontaktu i lékaři specialisté. Na několika příkladech uvedeno nesprávné posouzení stádia onemocnění jenž má zásadní význam pro léčebné schema. Dále vysvětlena složitost léčebného postupu ve stádiu III.A Schematicky ukázány různé chirurgické výkony u pacientů s BCA.

Beržinec P.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, SR

Chemoterapia versus cielená biologická liečba NSCLC

Vo vývoji cielenej biologickej liečby karcinómu pľúc bola zatiaľ pozornosť sústredená na pokročilý NSCLC (nemalobunkový karcinóm pľúc). Je to pochopiteľné, keďže ide o ochorenie naliehavo vyžadujúce pokrok v liečbe a súčasne poskytujúce priestor na realizáciu rozsiahlych klinických štúdií. V prvej línii liečby boli porovnávané rôzne spôsoby cielenej biologickej terapie s chemoterapiou versus samotná chemoterapia. V priebehu posledných rokov zlyhalo viac ako desať takto dizajnovaných štúdií fázy III. Prelomový výsledok bol docielený pri porovnaní chemoterapie karboplatina a paklitaxel s alebo bez bevacizumabu (1). Na základe tejto štúdie a na základe predbežných výsledkov štúdie AVAIL (cisplatina a gemcitabin +/- bevacizumab) sa očakáva registrácia bevacizumabu pri NSCLC v EÚ. Použitie bevacizumabu pri NSCLC je však limitované a to hlavne obmedzením na typ nádoru - iný ako epidermoidný. Možnosti cielenej biologickej liečby v prvej línii v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou sa naďalej skúmajú. Aktuálnym štandardom a rozhodujúcou modalitou však zostáva cytostatická chemoterapia. Pri chemoterapiou predliečenom NSCLC dochádza k zaujímavému vývoju a od roku 2000 boli publikované viaceré štúdie fázy III zamerané na optimalizáciu liečby v tejto situácii. Kľúčové sú uvedené v Tab 1.

Tab. 1: Liečba NSCLC po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie: štúdie fázy III

Autor	Rok	Liečba	Pacienti (n)	Prežitie - medián (mes)
Shepherd	2000	Docetaxel + BSC	103	7
		BSC	100	4,6
Fosella	2000	Docetaxel 75/100mg/m ²	242	5,5/5,7
		Vinorelbin alebo ifosfamid	119	5,6
Hanna	2004	Docetaxel	288	7,9
		Pemetrexed	283	8,3
Shepherd	2005	Erlotinib + BSC	488	6,7
		Placebo + BSC	243	4,7
Thatcher	2005	Gefitinib + BSC	1 129	5,6
		Placebo + BSC	563	5,1
Bonomi	2005	Paclitaxel (poliglumex)	427	6,9
		Docetaxel	422	6,9
Ramlau	2006	Docetaxel	415	7,4
		Topotecan (p.o.)	414	6,8

Upravené podľa (2, 3). BSC – najlepšia podporná liečba

Cielená biologická liečba inhibítormi TK-EGFR (erlotinib, gefitinib) je najefektívnejšia v klinicky/laboratórne definovaných podskupinách pacientov. Optimálne výsledky sú u celoživotných nefajčiarov, žien, pri adenokarcinóme, v ázijskej populácii. Molekulárne predikč-

né a prognostické faktory (expresia/mutácie EGFR, K-ras, atď.) sú skúmané. Docetaxel a pemetrexed – dve v EÚ registrované cytostatiká (aj) pre 2. líniu liečby NSCLC – sa líšia v toxicite: pemetrexed spôsobuje výrazne menej závažných neutropénií a febrilných neutropénií (4). Pri porovnaní chemoterapie s inhibítormi TK-EGFR je hematologická toxicita v prospech cielej biologickej liečby, niektoré parametre nehematologickej toxicity – v prospech chemoterapie. Významným rozdielom je skutočnosť, že výsledky chemoterapie v klinickej praxi neboli ovplyvnené fajčiarskym návykom tak, ako výsledky liečby inhibítormi TK-EGFR. Štúdie fázy III zamerané na priame porovnanie efektivity inhibítorov TK-EGFR oproti chemoterapii v súčasnosti prebiehajú. Docielený pokrok je však v každom prípade výrazný. Umožňuje už dnes racionálnu druhú a aj tretiu líniu liečby pokročilého NSCLC.

Literatúra:

1. Sandler A. B., Gray R., Brahmer J., et al.: Randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *J. Clin. Oncol.*, 2005, ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I (Suppl), 23, 4.
2. Miller V.A.: Optimizing therapy in previously treated non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 2006, (Suppl.1), 33:25-31.
3. Gandara D.R., Davies A.M.: Oral second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: the bottom line. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 2700-2701
4. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, 1589-1597.

Zatloukal P.

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

Přípravek ALIMTA v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Výsledky léčby nemalobuněčného karcinomu plic jsou neuspokojivé. U většiny nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) je onemocnění zjištěno v pokročilém stadiu a tak jen u 10–15 % nemocných je možno uplatnit chirurgickou léčbu. U lokoregionálně pokročilého onemocnění je používána kombinace chemoterapie s radioterapií, u nemocných se vzdálenými metastázami je používána systémová chemoterapie. Chemoterapie u tohoto nádoru má zpravidla jen paliativní efekt, nicméně prokazatelně prodlužuje přežívání a zlepšuje i kvalitu života.

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

Dosavadní zkušenosti s pemetrexedem ukazují, že se jedná o lék účinný u NSCLC. U nemocných s NSCLC s předchozí chemoterapií je stejně účinný jako docetaxel, ale výrazně nižší toxicitou.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ0000064211.

Malinová B.

RTO FN Motol, Praha

Moderní trendy radioterapie NSCLC

K radioterapii je indikováno 75% pacientů s bronchogenními karcinomy (v ČR je zářeno zhruba 45% pacientů).

Moderní radioterapie je charakterizována přesnější možností zaměření cílového objemu, trojdimensionálním (3D) či inverzním plánováním, aplikací vyšší dávky do cílového objemu, používáním nejen konvenčních, ale i akcelerovaných hyperfrakcionačních ozařovacích režimů. Standardně se používá 3D konformní technika (3D CRT), experimentálně pak radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), 4D IGRT (image guided radiotherapy) s korekcí každé frakce RT podle polohy pacienta či RT malých plicních objemů metodou „breath gating“, kdy je cílový objem zářen v závislosti na dechových fázích a je proto možno do ložiska podat vysokou celkovou dávku. Podmínkou při současné 3D CRT i ostatních metod RT s aplikací vysoké dávky je nutno znát radiační zátěž plicní tkáně jako takové a okolních orgánů (mícha, myokard), proto se při plánování vypracovávají dávkově objemové histogramy (DVH- dose volume histograms). Tumoricidní dávka TD50, která zničí 50% nádorových buněk, u NSCLC činí 80 Gy. Je to dávka, kterou lze aplikovat pouze do malého objemu a není standardem současné RT plicních nádorů. Vzhledem k úsilí o eskalaci dávky do cílového objemu bylo upuštěno od elektivního ozáření celého mediastina (subklinická choroba je ovlivněna chemoterapií), proto je nutno znát přesný rozsah nádorového postižení. Součástí diagnostiky u pacienta s radikálním léčebným záměrem by mělo být vyšetření PET/CT. Některé současné plánovací systémy v RT umožňují fúzi diagnostického PET/CT s plánovací CT vyšetřením k přesnějšímu zakreslení cílového objemu.

Léčba zářením je základní součástí radikální terapie lokálně pokročilých a inoperabilních NSCLC. Metaanalýzou randomizovaných studií bylo zjištěno, že samostatná radioterapie má menší celkové přežití než kombinace chemoradioterapie. Lepší celkové přežití bylo zjištěno pouze u studie CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy), v níž byli pacienti zářeni 3x denně včetně sobot a nedělí do celkové dávky 54 Gy proti kontrolnímu rameni, kde pacienti byli ozáření dávkou 60 Gy/2 Gy/den. Studie byla kritizována pro nízkou celkovou dávku v kontrolním rameni a pro zařazení asi 1/3 pacientů se stadii I a II. Podobná studie CHARTWEL také s 3 frakcemi záření denně, ale s pauzou během víkendu, s celkovou dávkou 60 Gy proti standardnímu rameni s dávkou 66 Gy konveční frakcionací zlepšení celkového přežití neprokázala.

Kombinovaná léčba pokročilých stadií chemoterapií a záření, jak v sekvenčním, tak v konkomitantním podání pak přináší lepší výsledky než RT samostatná. Konkomitantní chemoradioterapie proti sekvenční statisticky signifikantně zlepšuje přežití (OS), ale je provázena vyšší akutní i pozdní toxicitou.

Použití záření v rámci předoperační nebo pooperační terapie má v současné době jen omezený význam. Předoperační RT sice zvyšuje resekabilitu NSCLC, ale zároveň i pooperační komplikace, a nebyl prokázán její vliv na prodloužené přežití (výjimkou je vyšší OS u pacientů s Pancoastovým nádorem, resekovaným po předoperační chemoradioterapii). Pooperační radioterapie sice zlepšuje lokální kontrolu, nepřispívá však k prodloužení OS. Většina pacientů je více ohrožena vzdálenými metastázemi, než lokální recidivou.

Přes zlepšené diagnostické metody, moderní ozařovací techniky s možností eskalací dávky do oblasti nádoru, kombinované léčbě s chemoterapií, patří léčebné výsledky u NSCLC k nejhorším v onkologii. Je to dáno nejen povahou základního onemocnění, ale i častými závažnými komorbiditami a celkovým stavem pacienta, který limituje podání náročné radikální kombinované terapie.

Skříčková J.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno-Bohunice

Postavení gemcitabinu v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Rakovina plic je u nás nejčastějším zhoubným novotvarem u mužů. U žen se objevuje v posledních letech na 3. místě. U většiny nemocných je onemocnění zjištěno až v pokročilém stádiu nemoci a je u nich indikována chemoterapie a radioterapie, u nemocných se vzdálenými metastázami obvykle jen chemoterapie. Konzervativním postupem se zpravidla nepodaří dosáhnout úplného vyléčení, ale při správné indikaci lze dosáhnout prodloužení života a zlepšení jeho kvality.

V posledních padesáti letech byly vyvinuty a zavedeny do klinické praxe desítky chemoterapeutik s prokázanou účinností u rakoviny plic a tento proces stále probíhá. Během 90. let minulého století byly zavedeny do klinické praxe nové léky - paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan a topotekan, které u nemalobuněčného karcinomu plic zlepšily léčebné výsledky a představují v současné době základ standardních chemoterapeutických kombinací. Postupně se pro jejich označení opouští termín nové léky a mluví se o nich jako o cytostaticích 3. generace. Později se k těmto preparátům přiřadil ještě pemetrexed.

Typickým představitelem cytostatika 3. generace je gemcitabin (Gemzar). Je to je protinádorový antimetabolit, který prokázal výraznou aktivitu proti širokému spektru solidních nádorů včetně nemalobuněčného karcinomu plic. Jedná se o analog pyrimidinového nukleosidu deoxycytidinu. Hlavní účinek gemcitabinu je směřován na DNA. Jen velmi malá část je inkorporována do RNA a biologické důsledky této inkorporace nejsou jasné. Následný zánik buňky má charakter apoptózy, ale způsob aktivace programu apoptózy a jeho zahájení není zcela jasný.

Práce z posledních let analyzující výsledky studií fáze III a metaanalýzy srovnávající režimy užití v léčbě NSCLC jednoznačně potvrdily oprávněné zařazení gemcitabinu (Gemzaru) do standardní léčby lokoregionálně pokročilého a metastazujícího NSCLC. Gemcitabin (Gemzar) má velmi dobré léčebné výsledky a přijatelnou toxicitu. Může být podáván v kombinaci s cisplatinou i karboplatinou, což umožňuje jeho ambulantní podání. V posledním roce je diskutován i jeho potenciál v kombinaci s biologickou léčbou. Ze závěrů všech publikovaných prací vyplývá, že gemcitabin (Gemzar) patří v současné době k lékům 3. generace, který má výhodný monoterapeutický i kombinační potenciál s nízkou toxicitou a možností flexibilního podávání a relativně nízkými náklady na léčbu.

Jurga L., Cingelová S., Grmanová E., Dienerová M., Nováková I., *Malý M., Slezáková P., Dingová O., Švábová V., Herzeg P.

Onkologická klinika FN a Trnavskej univerzity v Trnave

*Rehabilitačná klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

Orgánoderivát platiny plus vinorelbin, resp. gemcitabín v liečbe nemalobunkových karcinómov pľúc na Onkologickej klinike FN v Trnave v rokoch 2000–2004

Kombinácie derivátov platiny s gemcitabínom a vinorelbinom sa široko používajú v liečbe nemalobunkových karcinómov pľúc (NSCLC). Relatívne málo prác však porovnáva ich liečebnú účinnosť navzájom, ev. s inými schémami chemoterapie.

Retrospektívnu analýzu predchádzala epidemiologická štúdia zahŕňajúca 399 pacientov s NSCLC diagnostikovaných na Odd. tuberkulózy a respiračných chorôb FN v Trnave v rokoch 2000–2004. Analyzovali sme podiel chorých, u ktorých pre komorbiditu nebola protinádorová liečba a priori reálna. Počas stratifikácie na lôžkovej, resp. ambulantnej zložke našej kliniky sme u časti chorých antineoplastickú liečbu neindikovali pre nízky výkonnostný stav, nádorovú kachexiu, chronickú patologickú únavu, atď.. Ukazuje sa, že napriek stúpajúcemu podielu liečiteľných chorých s NSCLC, nie je dôvod na spokojnosť.

V práci porovnávame parametre výsledkov liečby (objektívna miera odpovedi – ORR, celkové prežívanie – OS, bezrelapsové prežívanie – DFS, medián prežívania – MST hematologická toxicita ≥ 3) v podskupinách chorých liečených na platine založenými režimami chemoterapie tj. CDDP/CBDA + gemcitabín/vinorelbin/vepezid (krivky Kaplan-Meier + log-rank test). Hodnotí sa tiež vplyv hlavných prognostických faktorov na prežívanie chorých (Coxov model).

Z aspektu porovnateľnosti výsledkov jednotlivých režimov chemoterapie je významné dodržanie nominálnej dávky a dávkovej intenzity podávaných cytostatík. Dávková intenzita sa pohybovala v rozmedzí $88,9 \pm 13,6 - 95,5 \pm 5 \%$. Log rank test potvrdil očakávanú prioritu režimov organoderivát platiny (CDDP/CBDCA) + gemcitabín v porovnaní s kombináciami obsahujúcimi vinorelbin, vepezid, ifosfamid, vinblastin.

Potvrdila sa závislosť celkového prežívania na kľúčových stratifikačných znakoch. Signifikantná bola závislosť na výkonnostnom stave, klinickom štádiu a liečebnej odpovedi po 3 a – 6-ich cykloch chemoterapie. Výkonnostný stav chorých významne zhoršovala chronická patologická únava (fatigue), pozorovaná u väčšiny chorých. Hranične významná bola závislosť na G-kóde. Nesignifikantná bola závislosť celkového prežívania na kódoch T a N, na histologickom type, pohlaví (očakávali sa lepšie výsledky u žien) a lymfocytopénii.

Celkové liečebné výsledky podľa RECISTu boli ovplyvnené horším výkonnostným stavom chorých (viac než 50 % s PS 2,3,4), pokročilostou ochorenia (43 % chorých IV. klinického štádia), sekvenčnou chemorádioterapiou; navyiac na počiatku analýzy sme používali u chorých IV. klinického štádia režimy CDDP/CBDCA + vinblastín/ifosfamid/vepezid.

Pešek M.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

Dublety versus triplety v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

Chemoterapie nemalobuněčného karcinomu plic prochází postupným vývojem. Od zavedení platinových derivátů do léčebných kombinací se dokládá zlepšení kvality života a jeho prodloužení u takto léčených pacientů. Řada studií dokládá lepší účinnost tzv. dupletních kombinací obsahujících platinový derivát s cytostatikem III. generace ve srovnání s monoterapií. Přidání třetího léku hypoteticky zvyšuje účinnost i toxicitu léčebných schemat. Srovnání některých tripletů tzv. 2. generace s dublety generace 3. dokládá srovnatelnou účinnost při nižší toxicitě dubletních schemat. Metaanalýzy publikovaných studií dokládají vyšší frekvenci léčebných odpovědí a vyšší toxicitu tripletních schemat, nicméně střední doba přežití se u takto léčených nemocných neliší od střední doby nemocných léčených dublety.

Zatím největší metaanalýzu provedli Delbaldo a spol. v roce 2004, kdy podrobili rozboru údaje z 65 studií, které shrnovaly údaje o 13601 nemocných. Při porovnání monoterapie s kombinacemi dvou cytostatik byly zjištěny častější léčebné odpovědi i větší frekvence jednoročního přežití u nemocných léčených dublety, rovněž jejich medián přežití byl významně delší. Frekvence léčebných odpovědí u nemocných léčených trojkombinacemi cytostatik byla sice vyšší než u pacientů léčených dublety, frekvence jednoročního přežití ani střední doba přežití se však mezi těmito soubory nelišily. Ojedinele byly publikovány i výsledky italských autorů studií fáze III (Comella et al., 2000, Paccagnella et al., 2006), které dokládají i delší přežití nemocných léčených tripletními kombinacemi.

Přidání biologicky cíleného léku k dvojkombinaci cytostatik se ukázalo účelným jen u nemocných léčených kombinací paclitaxel, carboplatina a bevacizumab. Studie s použitím inhibitorů tyrozinkinázového receptoru genu pro EGFR (gefitinib, erlotinib) – studie INTACT I. a II., TALENT a TRIBUTE, neprokázaly zlepšení výsledků léčby proti samotné chemoterapii.

Otázkou zůstávají sekvenční trojkombinace cytostatik, cytostatika biologicky cílené terapie a kombinované terapie volené podle geneticky definovaných prediktorů.

Zatloukal P.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, FN Na Bulovce a IPVZ Praha

Standardy a doporučení v léčbě bronchogenního karcinomu chemoterapií

Karcinom plic je v České republice závažným zdravotnickým a socioekonomickým problémem. Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, ale stále je velmi vysoká a u žen dochází k trvalému vzestupu. Výsledky léčby jsou i přes nesporný pokrok stále neuspokojivé a většina nemocných na toto onemocnění zemře. Většina onemocnění – více než dvě třetiny – je diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je pravděpodobnost dlouhodobého přežívání malá.

Volba léčebné strategie závisí na stadiu onemocnění v době diagnózy, histologickém typu, stavu výkonnosti a přidružených chorobách včetně funkce plic.

V běžné klinické praxi jsou k dispozici stále jen tři tradiční léčebné modalitty – chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie nebo jejich kombinace.

Chemoterapie je používána v komplexní léčbě malobuněčného a nemalobuněčného karcinomu plic, ale má u obou typů odlišnou roli. Její postavení vyplývá z různé chemosenzitivity těchto dvou skupin plicních nádorů.

U nemalobuněčného karcinomu (NSCLC) je chemosenzitivita podstatně nižší a úloha chemoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu byla dlouhou dobu zpochybňována. Až od konce 80. let, kdy bylo v několika randomizovaných studiích a metaanalýze prokázáno prodloužení přežívání u nemocných léčených účinnou chemoterapií obsahující platinové deriváty, vedly k jejímu širšímu uplatnění, především ve třetím a čtvrtém klinickém stadiu. V polovině 90. let bylo definitivně prokázáno ve velké metaanalýze 52 klinických studií prodloužení přežívání nemocných s NSCLC léčených chemoterapií založené na platinovém derivátu. U časných stadií NSCLC je základní léčebnou modalitou operace. Pro doporučení používání chemoterapie u NSCLC stadia I a II v neoadjuvantní a adjuvantní indikaci není zatím tolik důkazů, aby byla jednoznačně akceptována a všeobecně používána v běžné klinické praxi. Ve třetím stadiu je obvykle kombinována s jinými léčebnými modalitami, operací nebo radioterapií, ve čtvrtém stadiu je používána samostatně a má obvykle jen paliativní efekt. Prodloužení přežívání nemocných je zpravidla jen krátkodobé, ale u nemocných s dobrým stavem výkonnosti je nesporné. Pro výběr chemoterapeutického režimu se pokládá za standard, že obsahuje platinový derivát (cisplatinu nebo karboplatinu) s některým z léků třetí generace, obvykle taxanem, vinorelbinem nebo gemcitabinem.

Ve druhé linii chemoterapie NSCLC je standardní chemoterapií docetaxel nebo pemetrexed, popřípadě erlotinib a ve třetí linii přichází v úvahu erlotinib v monoterapii.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ0000064211.

Kasan P.

Oddelenie klinickej onkológie KPaF I. SZU, FNsP Bratislava-Ružinov, Slovenská republika

Kombinovaná liečba malobunkového karcinómu pľúc – konkomitantná chemo-rádioterapia

Malobunkový karcinóm pľúc predstavuje relatívne konštantne sa vyskytujúce ochorenie (20 %) v spektre primárnych pľúcnych karcinómov. Vyznačuje sa biologickou agresivitou a včasným vyznikom vzdialených metastáz v iných orgánových lokalitách (mozog, pľúca, skelet). Ochorenie je v inicialnej fáze vysoko chemosenzitivné (80–85 % liečebných odpovedí na chemoterapiu) ale včasne recidivuje s problematickým ovplyvnením rezistentných bunkových línii ďalšími chemoterapeutikami. Kombinovanie chemo a rádioterapie u limitovaného ochorenia (LD-30 %) prestavuje efektívnu liečebnú modalitu s ktorou možno docieľiť redukcii lokálnej recidívy a znížiť pravdepodobnosť vzniku vzdialených metastáz a reistentných bunkových línii.

Predchádzajúce metaanalýzy z r. 1992 preukázali, že podanie rádioterapie k chemoterapii zlepšuje lokálnu kontrolu ochorenia a zlepšuje prežívanie pacientov bez špecifikácie časovania. Metaanalýza z r. 2004 preukázala, že včasné zaradenie rádioterapie (od 1. cyklu) zlepšuje 3-ročné prežívanie pacientov a preukázala superioritu režimu cDDP+etoposid proti iným kombináciám pri relatívne priaznivom profile toxicity.

1. Ihde DH. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1434–1441
2. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001;12:1231–1238
3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054–3060.
4. Huncharek M.A Meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality of treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2004;9:665-672

Grygárková I.¹, Kolek V.¹, Palatka K.¹, Tichý T.²

1 Klinika plicních nemocí a tbc FN a LF UP Olomouc

2 Ústav patologické anatomie LF UP Olomouc

Zkušenosti s léčbou maligního mezoteliomu přípravkem pemetrexed

Maligní mezoteliom patří mezi nej malignější a nejhůře léčitelné nádory. V 60. letech byla doložena etiologická souvislost mezi expozicí azbestu a vznikem maligního mezoteliomu.

Jde o nádor rezistentní k terapii a většinou diagnostikovaný v pokročilém stádiu. V terapii se používá systémová chemoterapie. K terapii se používají mimo jiné kombinace cisplatin s antracykliny, z nových léků pak gemcitabin a pemetrexed. Na naší klinice bylo od r. 1990 doposud toto onemocnění diagnostikováno u 69 pacientů. Od ledna 2005 u 9 pacientů. Preparátem pemetrexed (Alimta) jsme od září 2005 léčili 6 pacientů, z toho u 4 pacientů se jednalo o I. linii chemoterapie, u dalších pacientů šlo jednou o II. A jednou o III. linii chemoterapie. Ve 4 případech jsem použili kombinaci s Cisplatinou, u 2 pacientů pouze pemetrexed v monoterapii. Z nežádoucích účinků dominovala u kombinovaných režimů gastroenterální toxicita (anorexie, nauzea, zvracení max. gr. 3), které přičítáme účinkům cisplatin, u pacientů, kteří dostávali pemetrexed v monoterapii se tato toxicita neprojevila. Používali jsme standardní dávky pemetrexed 500 mg/m² v desetiminutové infuzi, cisplatinu 75 mg/m². Pacientům byla podávána kyselina listová denně a vitamín B12 co 9 týdnů a dexamethazon 2x8 mg perorálně 3 dny (den před – den po chemoterapii). Zlepšení nálezu na CT vyšetření došlo u jednoho pacienta, u 3 pacientů jsme dosáhli stabilizace onemocnění, u 2 pacientů došlo při léčbě k progresi onemocnění (1x v I. linii chemoterapie, 1x ve II. linii chemoterapie). O přežívání nemocných bude referováno v příštích sděleních.

Kusenda L.¹, Šimánek V.², Špidlen V.² a spol.

1 Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

2 Chirurgická klinika FN Plzeň

Diferenciální diagnostika zastření na skiagramu hrudníku u mladého muže

Jedná se o případ mladého, dosud vážněji nestonajícího muže u něž zjišťujeme rozsáhlé zastření na skiagramu hrudníku. Po doplnění anamnézy a fyzikálního vyšetření zvážujeme možnost potraumatického krvácení, tumoru, pneumonie či vývojové anomálie. Doplnujeme laboratorní vyšetření, sonografií pleury s nálezem fluidothoraxu, jež diagnosticky punktujeme. Dále provádíme transthorakální punkci ložiska Cora jehlou pod USG kontrolou, bronchoskopii s doplněním CT vyšetření hrudníku. Pacienta po dohodě s chirurgem indikujeme k explorativní thorakotomii pro nejspíše organizující se potraumatický hemothorax (všechny cytologické a bioptické vyšetření bez nálezu maligních buněk).

Peroperační nález tuto pracovní diagnózu vylučuje a ve spolupráci s patologem stanovujeme definitivní diagnózu.

Skříčková J., Tomíšková M., Kaplanová J., Vašutová I., Kadlec B., Turčáni P., Vomela J.*, Hanke I.*, Horváth T.*, Nebeský T.** , Svobodník A.***

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy (KNPT), Chirurgická klinika*, Radiodiagnostická klinika** LF MU a FN Brno-Bohunice, Institut biostatistiky a analýz LF a PFF MU***

Trendy chirurgické léčby nemalobuněčného karcinomu (NSCLC) v letech 2000–2005

Cíl práce

Mezi všemi bronchogenními karcinomy představuje NSCLC 70–75 %. Jediná metoda, která může vést k uzdravení je radikální resekce nádoru. Rozhodli jsme se provést retrospektivní analýzu 714 nemocných s NSCLC, kteří byli vyšetřeni a léčeni na Klinice nemocí plicních ve FN Brno v letech 2000–2005. Naším cílem bylo především vyhodnotit možnosti radikální chirurgické léčby ihned po stanovení diagnózy, dále vyhodnotit úlohu neoadjuvantní léčby na našem pracovišti.

Soubor nemocných a metodika

Provedli jsme retrospektivní rozbor souboru po sobě vyšetřených 714 nemocných s NSCLC. Analyzovaný soubor nemocných je otevřený, protože část nemocných ještě přežívá. Analyzovali jsme 714 pacientů, kteří byli diagnostikováni a léčeni mezi roky 2000–2005. Mužů bylo 566 (79 %) a žen 148 (21 %). Věk se pohyboval mezi 28–84 roky, s věkovým průměrem 62,3 let. Z těchto pacientů bylo u 14 (10,7 %) onemocnění klinického stádia IA, u 33 (25,2 %) stádia IB, u 3 (2,38 %) stádia IIA, u 19 (5,1 %) stádia IIB, u 3 (0,8 %) stádia III bez dalšího určení, u 57 (15,3 %) stádia IIIA, u 97 (26,0 %) stádia IIIB a u 121 nemocných (32,4 %) stádia IV. U 37 pacientů (9,9 %) nebylo stádium stanoveno. Histologické typy nádorů byly následující: spinocelulární karcinom – 398 (55,7,2 %), adenokarcinom – 145 (20,3 %), velkobuněčný karcinom – 17 (2,4 %), anaplastický karcinom – 9 (1,3 %) a smíšený karcinom 12 (1,7 %), nízké diferencovaný nemalobuněčný karcinom 133 (18,6 %). Medián přežití u operovaných (zemřelých) je zatím 32,3 měsíce.

Výsledky

Operační léčba byla zvolena u 131 (18,3 %) ze 714 nemocných. 94 pacientů (72 % ze všech radikálně resekováných) bylo operováno ihned po stanovení diagnózy a 37 (28 %) po neoadjuvantní léčbě. Ve skupině 65 resekováných pacientů přímo po stanovení diagnózy byla provedena u 60 % pacientů lobektomie, u 10 % atypická resekce, u 18 % pneumonektomie, u 10 % bilobektomie u 1 pacienta (1,5 %) byla provedena lobektomie a segmentektomie. Zastoupení jednotlivých stádií mezi operovanými bylo následující: IA 14 (10,7 %), IB 33 (25,2 %), IIA 3 (2,3 %), IIB 16 (12,2 %) III 3 (2,3 %), III 50 (38,2 %) a III 12 (9,2 %). Ve skupině 37 pacientů, u kterých byla před chirurgickým výkonem indikována neoadjuvantní léčba bylo u 3 (8,1 %) stádium IIB, u 26 (70,3 %) IIIA a u 6 (16,2 %) IIIB. Pneumonektomie byla provedena u 62 % pacientů, atypickou resekci prodělalo 8 % pacientů, lobektomii 22 % a bilobektomii 8 % nemocných.

Jako neoadjuvantní chemoterapie a/nebo radioterapie byly užity následující režimy: 12krát paklitaxel/karboplatina/etoposid + souběžná radioterapie, 9krát vinorelbin/cisplatin, 2krát cisplatin/gemcitabin, 4krát paklitaxel/karboplatina, 2krát paclitaxel/karboplatina + souběžná radioterapie, jedenkrát ifosamid/karboplatina/etoposid a jedenkrát kombinovaná systémová a lokoregionální chemoterapie metodou „stop – flow“ s použitím cytostatické kombinace cisplatin/ vinorelbin.

Křivka celkového přežití 131 operovaných byla zpracována standardní Kaplan-Meierovou analýzou, přežití bylo měřeno od data diagnózy do data úmrtí nebo poslední informace

o stavu pacienta (leden 2006). Mediánu přežití celého souboru operovaných nebylo dosud dosaženo vzhledem k relativně krátkému sledování nemocných po operaci. Ve skupině 37 pacientů, kteří byli operováni po neoadjuvantní léčbě byl medián přežití 23,1 měsíce, ve skupině 94 nemocných, kteří byli operováni po stanovení diagnózy, nebylo dosud mediánu dosaženo. Rozdíl mezi přežitím těchto 2 skupin pacientů byl hodnocen log rank testem a jeho výsledek byl statisticky významný ve prospěch operovaných po stanovení diagnózy ($P=0,009$). Tento výsledek koresponduje s tím, že délka přežití je závislá na výši klinického stádia.

V průběhu 6 let jsme pozorovali kolísání procenta operovaných. V prvních letech přesahovala operabilita 20 %, v posledních letech naopak došlo ke snížení počtu operovaných, takže celkové procento je 18 %. Také jsme v průběhu šesti let zaznamenali postupně se snižující procento nemocných se spinocelulárním karcinomem a přibývajícím počtem adenokarcinomů.

Závěr

Naše výsledky ukazují, že neoadjuvantní léčba zvyšuje počet radikálně resektovaných pacientů – v naší skupině z 94 na 131 operovaných ze všech 714 pacientů přijatých s NSCLC. Prodloužení mediánu přežití nemocných, kteří byli operováni po neoadjuvantní léčbě však zůstává otázná.

Ferda J., Ferdová E., Mírka H., Záhlava J., Kreuzberg B.

Radiodiagnostická klinika LFUK a FN v Plzni, Oddělení Nukleární medicíny FN Plzeň-Lochtotín

Multidetektorová výpočetní tomografie a PET/CT v diagnostice bronchogenního karcinomu

Koncem devadesátých let minulého století došlo k zásadním změnám techniky zobrazení plic pomocí výpočetní tomografie, jednak se objevují první přístroje umožňující akvizici více datových stop během jediné otáčky gantry (multidetektorová výpočetní tomografie–MDCT) a jednak se začínají komerčně vyrábět přístroje hybridní spojující CT a PET. Autoři prezentují možnosti diagnostiky karcinomu plic pomocí 64-řadého systému MDCT (Sensation 64) a šestnáctiřadého systému PET/CT (Biograph 16).

Technika vyšetření se zaměřuje na získání dat s vysokým prostorovým rozlišením dosahujícím úrovně pod 1 mm, používá se HRCT rekonstrukce dat z celého objemu vyšetřovaného prostoru a data se mohou použít i pro rekonstrukci HRCT obrazů v libovolné orientaci. Nové pracovní stanice dovolují provádět automatickou či poloautomatickou detekci plicní uzlů a vyhodnocení jejich složení a lze je využívat i v screeningových programech bronchogenního karcinomu. Vynikající zobrazení cévních struktur dovoluje zobrazit velmi dobře i cévní zásobenění nádorů v centrální lokalizaci cestou bronchiálních tepen anebo zadržení větvi plicnice.

U hybridního zobrazení pomocí PET/CT je využíváno postupně akvizice dat MDCT a následně PET v integrované gantry. Hybridní zobrazení využívá fúze anatomického zobrazení pomocí MDCT a metabolického zobrazení pomocí PET. V současnosti je hlavním radiofarmakem využívaným pro PET/CT 18-F-fluorodeoxyglukóza (FDG), metabolický analogon glukózy. Po aplikaci se FDG vysoce akumuluje v tkáni epidermoidního karcinomu a také ve většině adenokarcinomů a velkobuněčných karcinomů, proto lze hybridní zobrazení využívat v primárním stagingu i restagingu nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Falešně pozitivním nálezem může být někdy aktivace mediastinálních uzlin, proto spolehlivost stagingu je spíše v průkazu vzdálených metastáz. Využití PET/CT spočívá dále i v diferenciaci diagnostice plicních uzlů a hodnocení odpovědi na terapii.

Nové způsoby zobrazení bronchogenního karcinomu přispívají k dokonalejší, časnější diagnostice karcinomu plic a ke zpřesnění primárního stagingu i restagingu.

Vodička J.¹, Špidlen V.¹, Pešek M.², Krákorová G.², Klečka J.¹, Šimánek V.¹, Šafránek J.¹

¹ Chirurgická klinika

² Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí LF UK a FN v Plzni

Radikální resekce bronchogenního karcinomu po neoadjuvantní léčbě – výsledky a zkušenosti

Úvod: Neoadjuvantní (indukční) léčba je vhodná pro pacienty s lokálně resekabilním nádorem při postižení hilových a mediastinálních lymfatických uzlin bez přítomnosti vzdálených metastáz. Tito nemocní mají v době stanovení diagnózy tumoru vysoké riziko hematogenního rozsevu, které může být právě neoadjuvancí sníženo. Jedná se především o stadia III nemoci, kdy jsou výsledky samotné resekce nedostatečné a ani adjuvantní léčba neprodlouží přežití. Hlavním úkolem indukce tedy není umožnit resekabilitu nádoru, ale redukovat jeho masu a zejména ovlivnit možné distanční metastázy a tím i délku přežití. Standardem jsou zpravidla 3 cykly chemoterapie, někdy v kombinaci s ozářením. Pozitivní efekt (tzv. downstaging) přichází v 50–80 % případů, pětileté přežití se ve stadiu IIIA při kombinaci neoadjuvance s následnou radikální operací prodlužuje z 10–15 % (samostatná operace) na více než 25 %.

Cíl: Retrospektivní analýza souboru nemocných, kteří byli na pracovišti autorů radikálně operováni pro bronchogenní karcinom po neoadjuvantní léčbě v uplynulých šesti letech.

Materiál a metodika: V období let 2000–2005 bylo na pracovištích autorů diagnostikováno a následně po podání neoadjuvantní léčby operováno 64 nemocných s plicním karcinomem, 56 mužů a 8 žen, zpravidla ve stádiu III nemoci. Podíl těchto pacientů na celkovém počtu operovaných pro bronchogenní karcinom činil 20,6 %. Indukční léčbou byla v 55 případech chemoterapie a v 9 případech její kombinace s ozářením. Standardním radikálním výkonem při chirurgické léčbě karcinomu plic byla anatomická plicní resekce v rozsahu minimálně lobektomie, doplněná o systematickou disekci mediastinálních lymfatických uzlin. Nedílnou součástí stážovacího protokolu byla v indikovaných případech rovněž chirurgická explorace mediastina prostřednictvím videomediastinoskopie, resp. videotorakoskopie.

Výsledky: Kromě 8 explorativních torakotomií a jedné radiofrekvenční ablace nádoru byla vždy provedena jeho radikální resekce (33 lobektomií, 15 pneumonektomií, 7 bilobektomií), dvakrát dokonce pro recidivu tumoru. U 14 pacientů nebyl již při histologickém vyšetření v resekátu prokázán maligní nádor, a nebyly ani diseminací postiženy regionální lymfatické uzliny, došlo tedy ke kompletní remisi po indukční léčbě. U dalších 26 nemocných pak nebylo již přítomno uzlinové postižení (tj. stádium I). Histologicky se jednalo pouze v osmi případech o malobuněčnou rakovinu, v ostatních o nemalobuněčný karcinom. Závažnější pooperační komplikace byly zaznamenány u 10 nemocných (15,6 %), v osmi případech si pak vyžádaly reoperaci (6x drenáž pleurální dutiny pro pneumotorax, 2x operační revize pro pokračující krvácení). Do 30 dnů po výkonu zemřeli dva nemocní (3,1 %), příčinou úmrtí byla progresse základního maligního onemocnění, resp. respirační selhání. Jeden rok přežilo více než 2/3 operovaných, tři roky pak třetina.

Závěr: Přežití třetiny nemocných déle než tři roky lze s ohledem na původní pokročilý rozsah onemocnění hodnotit jako příznivý výsledek. Procento explorativních torakotomií, resp. pneumonektomií je sice dvojnásobné ve srovnání s výsledky chirurgické léčby plicní rakoviny bez podání indukce, na druhou stranu frekvence výskytu komplikací a reoperací je s nimi zcela srovnatelná. Perioperační mortalita je dokonce zřetelně nižší (3,1 % proti 4,8 %). Uvedené údaje tak ukazují, že podání neoadjuvantní léčby ve spojení s následným radikálním chirurgickým řešením plicní rakoviny je postupem opodstatněným, který může u určité specifické skupiny nemocných zlepšit dlouhodobé přežívání bez vzestupu perioperační morbidity a mortality.

Pešek M.¹, Brůha F.¹, Bittenglová R.¹, Krákorová G.¹, Benešová L.², Šampalík J.³, Minářík M.²

¹ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

² Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac International Praha

³ Správa informačního systému FN Plzeň

Polymorfismy genů opravujících DNA a možnosti předpovědi účinnosti chemoterapie u nemalobuněčného karcinomu plic

Úvod: Vrozené polymorfismy genů opravujících DNA mohou podle literárních údajů sloužit jako prediktory odpovědi na chemoterapii u některých solidních tumorů, např. karcinomů hlavy a krku a nemalobuněčných karcinomů plic.

Materiál a metodika: Vrozené genové polymorfismy byly stanovovány z buněk periferní krve klasickou metodou sekvenování PCR amplifikátů sledovaných oblastí. Do studie byli zařazeni všichni nemocní léčení chemoterapií, u kterých bylo možno vyhodnotit léčebnou odpověď. Pro sledování nemocných byl vytvořen speciální počítačový program. Nemocní byli rozděleni do skupin podle léků, které dostávali, na soubory léčené cisplatinou nebo karboplatinou a na soubory léčené taxany nebo vinorelbinem nebo gemcitabinem.

Výsledky: Autoři vyšetřovali vrozené genové polymorfismy u 71 nemocných s nemalobuněčnými karcinomy plic, kteří byli léčení chemoterapií. U 53 z nich, 36 mužů a 17 žen, věkové rozmezí 26–78, byla vyhodnocena léčebná odpověď a hematologická toxicita. V populaci 71 nemocných byly zjištěny tyto varianty: ERCC1 Asn118Asn (C>T): CC 10 pac., CT 30, TT 30 pac.; ERCC2/XPB Lys751Gln (A>C): AA 25 pac., AC 35 pac., CC 11; ERCC2/XPB Asp312Asn (G>A): AA 30 pac., GA 10 pac., GG 31 pac.; CCND1 A870G: AA 19, AG 37, GG 15 pac.; XRCC1 Arg399Gln (G>A): AA 5 pac., GA 34, GG 32; XRCC3 Thr241Met (C>T): CC 26 pac., CT 35 pac., TT 10 pac. a MDR1 C3435T: CC 23 pac., TC 25 pac., TT 23 pac.. Při rozdělení responderů podle druhů léčebných schémat byly zjištěny rozdíly genotypů ERCC1 mezi soubory nemocných, jejichž tumory reagovaly na cisplatinu nebo karboplatinu – cisplatinu CC 0, CT 9, TT 2; karboplatinu CC 1, CT 1, TT 8 ($p = 0,01$, Fisherův exaktní test). Při porovnání souborů nemocných s parciální regresí a s nemocí v progresi vyšly statisticky významné rozdíly u polymorfismů CCND1, markery ERCC1, XRCC1, XRCC3 a MDR1 se blíží statistické významnosti. DNA opravné mechanismy souvisí jak s účinností platinových cytostatik na nádorové buňky, tak i s jejich hematologickou a patrně i nehematologickou toxicitou.

Diskuse: Cisplatinu a karboplatinu vytvářejí funkční addukty v oblasti DNA, které se u obou cytostatik liší a jejich oprava vyžaduje patrně i odlišné enzymatické reakce. Rezistence vůči uvedeným cytostatikům předpokládá sníženou akumulaci cytostatik v buňce, jejich zrychlenou detoxikaci vazbou na glutathion a také zvýšenou toleranci k poškození DNA díky dobře fungující opravné kapacitě. Schopnost opravy DNA je zřejmě v souvislosti s vrozenými genovými polymorfismy. Z literatury je známa souvislost mezi odpovědí na taxany a vinorelbin u nemocných s polymorfismem CCND1 a s odpovědí na gemcitabin u nemocných s polymorfismem XRCC3. Také pacienti homozygotní s ERCC1 118C alelou vykazují delší přežití po chemoterapii s cisplatinou a docetaxelem.

Závěr: Autoři uvádějí první výsledky vyšetřování genových polymorfismů a jejich vztahy k účinnosti chemoterapie u nemalobuněčného karcinomu plic.

Práce podpořena grantem MZ NR/9087-3.

Špásová I., Pajdlhauser R.*, Skácel Z., Musil J.

Pneumologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol v Praze, *Oddělení radioterapeutické pro dospělé Fakultní nemocnice Motol v Praze

Konkomitantní chemoradioterapie s paklitaxelem a karboplatinou v týdenním režimu u lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

Cíl: Zhodnotit účinnost a toxicitu týdenní aplikace nízké dávky paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou podávanou 1x za 4 týdny konkomitantně s radioterapií u nemocných s lokálně pokročilým inoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Zhodnotit odpověď na léčbu, dobu do progresu a medián přežití.

Metody: Zařazeno 18 nemocných (17 mužů/1 žena), medián věku 63 let (46–71) s nově diagnostikovaným NSCLC, klinické stádium III/IV (12/6), PS 0-1 (11/7). Nemocní byli léčeni 4 cykly paklitaxelu v dávce 100 mg/m² (redukováno na 50 mg/m² během radioterapie) den 1, 8, a 15 a karboplatinou AUC 6 den 1, ve 28 denních cyklech. Konkomitantní normofrakcionovaná zevní radioterapie v celkové dávce 65,0–71,0 Gy, frakce 1,8–2,0 Gy, 5 frakcí za týden byla aplikována od 2. cyklu na oblast primárního tumoru a regionálních lymfatických uzlin.

Výsledky: Nemocným bylo podáno 3–12 dávek (medián 12 dávek). Nejčastější hematologickou toxicitou byla neutropenie a leukopenie (stupeň 3–4 u 17% nemocných v obou případech) a anemie (11% nemocných). Stupeň 3–4 ezofagitida se objevila u 17% nemocných a poradiační pneumonitida u 11% nemocných. Žádný nemocný nezemřel v souvislosti s léčbou. U 13 nemocných jsme zjistili parciální odpověď (72%), u 3 nemocných stabilní onemocnění (17%) a u 2 nemocných progresi nádoru (11%). Medián bez progresu onemocnění byl 35 týdnů (6–57), medián přežití činil 60 týdnů s mediánem sledování 18 měsíců.

Závěr: Týdenní aplikace nízké dávky paklitaxelu v kombinaci s karboplatinou podávanou 1x za 4 týdny konkomitantně s radioterapií u nemocných s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC v dobrém klinickém stavu je dobře tolerovaná a účinná léčba.

Skričková J.¹, Kaplanová J.¹, Kadlec B.¹, Tomišková M.¹, Vašutová I.¹, Turčáni P.¹, Šlampa P.², Hlávka A.³, Chaloupka F.⁴, Chalupa J.⁵

1 Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno-Bohunice

2 Oddělení radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

3 Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Pardubice

4 Masarykova Nemocnice, Ústí nad Labem

5 Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Liberec

Monoterapie vinorelbinem (Navelbinem) s radioterapií u nemocných s lokoregionálně pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC)

Úvod: Léčebné možnosti, jejich úspěšnost, ale také náklady na léčbu jsou u NSCLC limitovány především klinickým stádiem v době stanovení diagnózy. Chirurgická léčba je metodou volby u stádia I a II. Kombinovaná chemoterapie a radioterapie je po stanovení diagnózy indikována u většiny nemocných stádia IIIA a stádia IIIB. V současné době je léčebným standardem chemoterapie preparátem 3. generace v kombinaci s platinovým derivátem a radioterapie. U některých nemocných jsou však kontraindikace podání platinového derivátu. Dalším faktorem, který ovlivňuje průběh léčby je i její délka.

Cíl práce: V našem sdělení prezentujeme předběžné výsledky souběžné chemoterapie a radioterapie. K chemoterapii byl použit v monoterapii vinorelbin (Navelbin). V našem sdělení se zaměřujeme především na léčebnou odpověď a toxicitu této kombinované léčby.

Pacienti a metody: Souběžná chemoterapie monoterapií Navelbinem společně s radioterapií byla indikována u 20 nemocných, 14 mužů a 10 žen, u kterých bylo kontraindikováno podání platinového derivátu. Jejich věk se pohyboval od 52 do 78 let. Souběžná chemoterapie s radioterapií trvala 1–2 měsíce. Použitá dávka záření se pohybovala od 37,5 Gy do 66 Gy, nejčastěji 60 Gy. Klinické stádium v době zahájení léčby bylo u 14 nemocných hodnoceno jako IIIB, u 4 IIIA, u jednoho nemocného IIA a u jednoho IIB. PS byl hodnocen u 10 nemocných jako PS 2, u 6 jako PS 0 a u 4 jako PS 1.

Výsledek: Kompletní remise (CR) bylo výše uvedenou léčbou dosaženo u jednoho nemocného, parciální remise (PR) byla potvrzena u 12 nemocných, ke stabilizaci onemocnění (SD) došlo u 4 a k progresi v průběhu léčby došlo u 3 nemocných. Doposud žije 15 nemocných, zemřelo 5 a nejkratší doba přežití byla od ukončení léčby 3 měsíce a nejdelší 9 měsíců. Z nemocných, kteří žijí, 9 přežívá déle než rok po ukončení léčby. Velmi přijatelná byla i toxicita. K leukopenii 1. st. došlo u 9, 2. st. u 2 nemocných a 3. st. Nebyl vůbec zaznamenán. U 6 nemocných bylo v průběhu léčby neutropenie 1. st., u 3 2. st. a neutropenie 3. st. zaznamenána nebyla. S trombocytopenií 1 st jsme se setkali u 2 nemocných, s anémií 1. st. u 7. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla esofagitida, která byla jako 1. st. hodnocena u 10 nemocných, 2. st. u 4 a 3. st. u jednoho nemocného. Nevolnost byla jako 1. st. hodnocena u 10 pacientů a u 3 jako 2. st. U jednoho nemocného byla léčba komplikována postadiační pneumonitidou.

Závěr: I když se jedná o poměrně malý soubor nemocných, ze kterého většina léčených ještě žije, uzavíráme naše hodnocení tak, že chemoterapie s vinorelbinem (Navelbinem) v monoterapii souběžně s radioterapií byla velmi dobře tolerována, toxicita byla velmi přijatelná. Podstatné také je, že tato léčba nevyžadovala hospitalizaci a zanedbatelné není ani to, že celková doba léčby trvala maximálně 2 měsíce, což pro nemocné s lokoregionálně pokročilým NSCLC není zanedbatelné. Vzhledem k tomu, že 9 nemocných z léčených již nyní přežívá déle než rok se domníváme, že i medián přežití bude velmi uspokojivý.

Zemanová M., Petruželka L., Zatloukal P., Tomancová V., Vlášek T., Havel L.

pracoviště neuvedeno

Význam „timingu“ radioterapie u kombinované léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic chemoradioterapií

Úvod: Nemocní s pokročilým inoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic mají stále velmi špatnou prognózu přes dílčí pokroky při užití cytostatik poslední generace a 3D konformální ozařovací techniky. Podle ACCP Guidelines (Chest 2003, 123:2215) je chemoradioterapie doporučena jako standardní metoda v terapii tohoto stadia (level: good, grade A), přitom konkomitantní chemoradioterapie může prodloužit přežití za cenu zvýšené akutní toxicity (level: fair, grade: B). Dosud však není definován optimální léčebný režim a je nastolena celá řada otázek týkajících se kombinace a dávek použitých cytostatik, délky terapie, dávky a frakcionace radioterapie, o začlenění cílené biologické léčby do algoritmu ani nemluví. Jednou z řešených otázek v užití konkomitantní CHRT je, zda je účinnější zařadit radioterapii na samý začátek léčby, nebo až po několika cyklech indukční chemoterapie. Jednoznačnou odpověď zatím klinický výzkum nepodává, i když některé prezentované studie (LAMP, Bonomi 2003) svědčí ve prospěch časného zahájení RT, podobně jako se osvědčilo v případě SCLC. Cílem této retrospektivní studie u souboru nemocných s pokročilým NSCLC léčených konkomitantní chemoradioterapií na našem pracovišti od r. 1996 je analýza celkového přežití, přežití bez recidiv, četnosti a lokalizace recidiv a dalších příčin selhání terapie ve vztahu ke klinickým a léčebným proměnným (pohlaví, věk, PS, stadium, histologický typ, stupeň anemie, dávka záření a interval mezi zahájením CHT a RT).

Materiál a metody: V období 4/1996 až 9/2005 bylo na Onkologické klinice VFN Praha léčeno konkomitantní chemoradioterapií pro inoperabilní NSCLC 92 nemocných (65 mužů, 27 žen) o průměrném věku 61 let. Střední doba sledování je 60 měsíců, s rozmezím 6–120 měsíců. Stadium IIIA a výjimečně IIIB bylo zastoupeno v 20 %, ostatní případy představovaly stadium IIIB. Všechny případy byly morfologicky verifikovány se zastoupením epidermoidního karcinomu v 49 %, adenokarcinomu v 22 %, velkobuněčný typ 3 %, 2 % smíšený adenoskvamózní a ve 24 % šlo o nediferencovaný NSCLC. Hodnocení performance statu dle WHO stanovilo u 32 % PS 0, u 63 % PS 1 a u 5 % bylo zjištěno PS 2. Radioterapie byla předepsána v dávce 59,4–60Gy/ 30–33 frakcích v denní frakcionaci, se zahájením od 2. cyklu CHT, která byla podávána ve složení cisplatina 80 mg/m² 1. den cyklu + vinorelbin 25 mg/m² den 1, 8, 15 ve čtyřtýdenním nebo od roku 2002 den 1 + 8 v třítýdenním cyklu, po dobu 4 cyklů. Při souběžném podání radioterapie byla dávka vinorelbinu redukována na 12,5 mg/m² ve 4 týdenním a na 15 mg/m² v třítýdenním cyklu. Statistická analýza dat byla provedena v programu Statistika verze 7.0 (StatSoft, Inc. 2004).

Výsledek: V celém souboru byl zjištěn medián přežití 16,3 měsíců a medián doby do progresu 12,4 měsíců. 3leté přežití je 27 %, 5leté přežití odhadované je 18 %, skutečné 5leté přežití u 57 nemocných s mediánem sledování nad 60 měsíců je 23 %. K 1. 3. 2006 zemřelo 74 % nemocných, z toho 8 % prokazatelně bez progresu. Ve třech případech došlo k úmrtí v průběhu terapie – 1x na embolizaci, 2x na komplikace terapie. Plánovaná terapie nebyla dokončena u dalších 6 pacientů – 2x pro tracheoesofageální píštěl, 2x pro časnou lokální progresi, 2x pro meta CNS. Recidiva nastala u 74 % nemocných, a to v 16 % jen lokálně, 10 % došlo současně k lokální progresi i vzdálené diseminaci a v 27 % případů byly prvním místem recidivy vzdálené metastázy, v 21 % nebyla lokalizace recidivy zjištěna. CNS bylo prvním a s jednou výjimkou také jediným místem recidivy v 15 % případů. Při univariální analýze bylo zjištěno signifikantně kratší přežití i doba do progresu u stadia N3 a pro kratší interval mezi zahájením CHT a RT, než medián. Statisticky hraniční trend delšího přežití byl u žen než u mužů, a u nemocných s maximální dávkou RT = 100 % plánované.

Závěry: V našem souboru pacientů s inoperabilním NSLC léčených konkomitantní chemoradioterapií jsme zaznamenali medián přežití 16,3 měsíce, 3leté přežití 27 %, a 5leté přežití 18%–23% resp. Tyto výsledky jsou srovnatelné s daty z klinických randomizovaných studií, s převahou recidiv v podobě vzdálených metastáz a dobrou lokální kontrolou. Velkým problémem je vysoká četnost generalizace v CNS, velmi často jako jediný projev recidivy.

Faktory spojené s horší prognózou přežití v jednorozměrné analýze jsou: N-stadium N3 a interval mezi zahájením CHT a RT kratší než medián 32 dní.

Řihák V.², Zatloukal P.¹, Bartošová¹, Korbašová M.², Hilbertová L.²

1 Klinika pneumologie a hrudní chirurgie FNB Praha

2 TRN oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati, a.s., Zlín

Cytologie v pneumologii včera a dnes

Klinická cytologie v pneumologii má v Českých zemích dlouholetou tradici.

V souvislosti s nárůstem incidence karcinomu plic vyvstala i potřeba rychlejší a efektivnější verifikace nálezů.

S rozvojem bronchoskopie, zejména i flexibilní bronchoskopie je potřeba cytologických vyšetření daleko výraznější, zejména pro odběr malého množství materiálu v jednotlivých vzorcích.

Samostatnou, zvláště náročnou a zodpovědnou a dnes zřejmě již uzavřenou kapitolou je peroperační cytologie.

V našich podmínkách rozvíjeli plicní cytologii spíše pneumologové (Helbich, Melínová, Měříčka, Šimeček).

Nyní se situace mění, v zájmu pneumologů jako by cytologie ustupovala do pozadí, iniciativu přebírají spíše pracoviště patologická, především v souvislosti s rozvojem nových diagnostických postupů při zpracování preparátů.

Cílem práce je srovnat počty cytologických a histologických vyšetření při odběrech z bronchoskopie, porovnat výhody a nevýhody a především dynamiku počtu vyšetření v letech 2001–2005. Zajímavé jsou i ekonomické údaje o přínosu jednotlivých vyšetření.

Sběr dat byl proveden na dvou pracovištích – Klinika pneumologie a hrudní chirurgie FN Bulovka v Praze a Oddělení TRN krajské nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně.

Cílem práce je i vyvolat diskusi o budoucím postavení plicní cytologie při diagnostice tak závažného onemocnění jakým je bronchogenní karcinom.

Vašutová I.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno

Cushingův syndrom jako paraneoplastický projev

V ČR je bronchogenní karcinom (BRCA) na 1. místě mezi zhoubnými nádory u mužů, paraneoplastické projevy u BRCA jsou velice časté, Cushingův syndrom provází BRCA až ve 22% případů. V diagnostice Cushingova sy se používá stanovení hladiny volného kortizolu v moči a hladiny ACTH v séru, silnější a slabší dexamethasonový test. V kazuistice je prezentován 46letý muž s malobuněčným bronchogenním karcinomem v extenzivním stádiu, u kterého byl diagnostikován paraneoplastický Cushingův sy. K léčbě základního onemocnění byla použita chemoterapie a k léčebnému ovlivnění výrazné hypokalemie byla podávána parenterální substituce KCl a spironolakton v relativně vysokých dávkách s nespokojivým efektem. Pacient po 2. sérii systémové chemoterapie zemřel za příznaků septického šoku při febrilní neutropenii vzniklé jako nežádoucí účinek podané chemoterapie.

Závěr: kazuistika chce ukázat, že přítomnost intenzivně vyjádřeného paraneoplastického příznaku je špatným prognostickým faktorem.

Skalová B., Musil J.

Pneumologická klinika Fakultní nemocnice v Motole

Léčba Tarcevou u pacienta s adenokarcinomem pravé plíce generalizovaným do skeletu, obou plic, s maligním recidivujícím fluidotoraxem vpravo – stádium IV

Tarceva (erlotinib) je inhibitor tyrosinkinázové (TK) domény receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Navázáním ligandu (epidermálního růstového faktoru) na EGFR dochází k aktivaci receptoru, fosforylaci jeho TK domény v nitrobuňkové části receptoru a následné aktivaci signální kaskády, jejímž výsledkem je proliferace nádorových buněk, jejich invaze, migrace a adheze, aktivace angiogeneze a inhibice apoptózy. Tarceva brání fosforylaci TK domény EGFR a tím následné aktivaci buněčné signální kaskády.

Kasuistika: U 56letého pacienta adenokarcinomem pravé plíce generalizovaným do skeletu, obou plic, s maligním recidivujícím fluidotoraxem vpravo – stádium IV, nekuřáka, jaderného fyzika, byla nasazena Tarceva jako 3. linie léčby.

Pacient byl od srpna 2005 léčen chemoterapií karboplatina – vinorelbin, během léčby došlo k progresi nálezu. Pro recidivující maligní výpotek byla v prosinci 2005 provedena videotorakoskopie vpravo s talkopleurodézou.

V lednu 2006 nasazena 2. linie chemoterapie (docetaxel). Během léčby došlo k další progresi nálezu, zejména metastatického postižení levého plicního křídla. Pro narůstající dušnost a respirační insuficienci byl indikován DDOT.

V květnu 2006 zahájena léčba Tarcevou v dávce 150 mg/den. Během této léčby došlo k postupnému zlepšení klinického stavu nemocného, již po 6 týdnech byla pozorována regrese nálezu vlevo na plicích. Na kontrolním PET-CT v srpnu 2006 popsáno kompletní vymizení nádoru (CR) v levém plicním křídle a podstatné zlepšení obrazu (PR) vpravo. Pacient je současně době ve výborném klinickém stavu, je plně aktivní bez DDOT, vrátil se do běžného režimu jako před onemocněním.

Salajka F.

Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Postavení erlotinibu (Tarceva®) v léčbě NSCLC

Nástup biologické léčby nádorů, jehož jsme v současné době v onkologii svědky, má několik důvodů. V případě nemalobuněčné rakoviny plic (NSCLC) je to její stoupající výskyt, přičemž většina případů je zjištěna v pokročilém, inoperabilním stadiu. Tito nemocní jsou tedy léčeni konvenční terapií, ale je zřejmé, že tato léčba již naráží na svůj strop a je omezena řadou faktorů. Jako velmi slibná se v této situaci jeví biologická léčba, zaměřená na ovlivnění přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus a další vlastnosti nádorových buněk. Výzkum je v současné době zaměřen na několik buněčných struktur a oblastí, z nichž se u NSCLC uplatňují především preparáty zaměřené na receptor epitelálního růstového faktoru (EGFR). Aktivace tohoto receptoru podmiňuje proliferaci a invazivitu nádorových buněk, jejich migraci, adhezi, inhibici apoptózy. Podáním preparátu blokující zmíněný receptor je za optimálních podmínek dosaženo zastavení růstu nádoru a obnovení apoptózy nádorových buněk.

Jedním z inhibitorů EGFR, který v současné době nachází největší uplatnění v léčbě NSCLC, je erlotinib (Tarceva®). Výsledky studií TALENT a TRIBUTE sice ukázaly, že se v léčbě I. linie zřejmě neuplatní, ale zaslouženou pozornost vzbudily výsledky studie BR.21. Šlo o randomizovanou studii fáze III srovnávající efekt podávání Tarcevy a placebo u nemocných s pokročilým NSCLC relabujícím po předchozí chemoterapii. Podání Tarcevy se odrazilo nejen ve výrazných rozdílech v počtu léčebných odpovědí, ale i v prodloužení délky přežití, které při 1letém hodnocení dosáhlo 45 % zlepšení. Jako klinické prediktory léčebné odpovědi byly identifikovány následující faktory: ženské pohlaví, adenokarcinom, asijská rasa a nekuřáctví. Při podrobné analýze se však jednoznačně ukázalo, že příznivá odpověď zdaleka není omezena jen na tyto skupiny, ale Tarceva má příznivý léčebný efekt i u mužů, epidermoidního karcinomu, nemocných jiné než asijské rasy. Poněkud složitější je situace u kuřáků a bývalých kuřáků, kde je potřeba dalších výsledků k celkovému zhodnocení. Při další analýze se jednoznačně prokázalo, že příznivé ovlivnění délky přežití a zejména kvality života nemocných není vázáno na přítomnost objektivní léčebné odpovědi. Pozorované vedlejší účinky byly vesměs mírné a dobře ovlivnitelné. Tyto a další postupně získávané zkušenosti jistě nastolí potřebu definovat postavení Tarcevy ve druhé a další linii cytostatické léčby NSCLC.

Pešek M.

Klinika tuberkulózy a nemocí respiračních, LF v Plzni

Bevacizumab v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu

NSCLC je na čele statistik incidence nádorových onemocnění a úmrtnosti na toto onemocnění. Většina nemocných přichází v pokročilém stádiu onemocnění. Standardní chemoterapie pravděpodobně již dosáhla zenitu svých možností a nedaří se nalézt režim, který by vedl ke zlepšení léčebných výsledků, a to ani při použití léků poslední generace.

Novým fenoménem léčby NSCLC se stává biologická cílená léčba. Po Tarcevě, u níž byla prokázána účinnost ve druhé linii léčby při velmi dobré snášenlivosti, dostáváme data o účinnosti antiangiogenní léčby.

Studie fáze II prokázala účinnost bevacizumabu (Avastin) přidaného k první linii chemoterapie, vyskytly se však případy závažného krvácení u nemocných s centrálně uloženým dlaždicovým karcinomem. Studie fáze III ECOG 4599 porovnávala 6 cyklů režimu paklitaxel + karboplatina se stejným režimem chemoterapie podávaným společně s Avastinem u nemocných s nedlaždicobuněčným NSCLC. Po ukončení chemoterapie byl pak podáván Avastin samotný až do progresu. Střední doba celkového přežití se přidáním Avastinu k chemoterapii staticky významně prodloužila z 10,2 na 12,5 měsíce, profil toxicity této trojkombinace je při tom přijatelný. Probíhají další studie srovnávající různé dávky Avastinu a možnosti bezpečné léčby dlaždicobuněčného NSCLC.

Biologická léčba je léčba finančně nákladná a jistě ji nelze použít u všech našich nemocných. Je však nezbytné, aby plátcí péče zajistili dostatek finančních prostředků pro tuto novou léčbu a stanovili jasná kritéria pro její používání v léčbě NSCLC.

Petruželka L.

pracoviště neuvedeno

Topotecan v léčbě solidních nádorů – současné indikace
a možnosti

Abstrakt přednášky nebyl dodán.

Pešek M.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

Topotecan v terapii malobuněčného karcinomu plic

Topotecan je preparát ze skupiny Camptotheinů. Camptothein byl původně izolován ze stromu Kamptoteka přišpičatělá, *Camptotheca accuminata*. Hlavním mechanismem účinku těchto preparátů je inhibice topoizomerázy I v S-fázi buněčného cyklu. Jeho účinnost byla zatím prokázána u malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic a u ovariálních karcinomů. Vzhledem k tomu, že dobře proniká hematoencefalickou bariérou, byl použit i u nemocných s malobuněčnými karcinomy plic s metastatickým postižením mozku s prokázanou dobrou účinností.

Topotecan je v současnosti u nás registrován pro léčbu chemosenzitivního i chemorefrakterního retrahujícího malobuněčného karcinomu plic.

U pacientů s chemosenzitivními nádory se frekvence léčebných odpovědí pohybuje v rozmezí 14–38 %, se střední dobou přežití 25–36 týdnů. Pacienti s chemorefrakterními tumory mají frekvenci léčebných odpovědí 2–7 % a střední dobu přežití 16–21 týdnů. Účinnost i tolerance topotecanu byly sledovány v multicentrických randomizovaných studiích a porovnány s režimem CAV (cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin) ve 2. linii léčby malobuněčného karcinomu. U topotekanu byla zjištěna vyšší frekvence léčebných odpovědí, mezi oběma režimy však nebyl nalezen významný rozdíl ve střední době přežití. Ve srovnání s referenčním režimem byly shodně časté neutropenie stupně 3/4 70 % a 72 %, anemie – 3 % a 2 %, u nemocných léčených topotekanem byly častější trombocytopenie stupně 3/4 – 29 % vs 3 %. Nemocní léčení topotekanem měli výraznější úlevu od příznaků jako jsou: dušnost, nechutenství, chrapot a únavy.

Sdělení shrnuje aktuální stav klinických studií u malobuněčného karcinomu plic.