

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

79

3

ČERVEN

2019

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

*České pneumologické a ftizeologické společnosti
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti*



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 3

STUDIA

ČERVEN 2019
ROČNÍK 79

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Zástupce šéfredaktora: Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 00 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

O. Fiala: Karcinom plic v současnosti	79
V. Kolek, O. Fischer, I. Grygárková, M. Bařínová, R. Chloupková, J. Krejčí, M. Hrnčiarik, M. Pešek, J. Roubec, I. Janíčková, J. Skřičková, M. Tomíšková, L. Koubková, D. Sixtová, M. Černovská, L. Havel, M. Zemanová, H. Čoupková, D. Doležal, T. Tůzová: Léčba maligního mezoteliomu pleury v České republice	82
J. Skřičková, R. Chloupková, M. Tomíšková, L. Jakubíková, J. Špeldová, B. Kadlec, O. Venclíček, M. Šatánková, A. Benejová, Z. Merta: Léčba bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) na Klinice nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno	88
M. Štefániková, M. Doubková: Epidemiologie intersticiálních plicních procesů	96
L. Žarnayová, M. Žurková, V. Kolek: Infliximab v terapii sarkoidózy	104
P. Jakubec, D. Rozsivalová, J. Kufa, K. Langová: Charakteristiky bronchiektázií u dospělých nemocných s cystickou fibrózou a jinými příčinami nemoci	108
M. Drösslerová: Seminář ERS – Nové biomarkery, molekuly a terapeutické postupy v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu	114

Contents

O. Fiala: Lung cancer today	79
V. Kolek, O. Fischer, I. Grygárková, M. Bařínová, R. Chloupková, J. Krejčí, M. Hrnčiarik, M. Pešek, J. Roubec, I. Janíčková, J. Skřičková, M. Tomíšková, L. Koubková, D. Sixtová, M. Černovská, L. Havel, M. Zemanová, H. Čoupková, D. Doležal, T. Tůzová: Treatment of malignant pleural mesothelioma in the Czech Republic	82
J. Skřičková, R. Chloupková, M. Tomíšková, L. Jakubíková, J. Špeldová, B. Kadlec, O. Venclíček, M. Šatánková, A. Benejová, Z. Merta: Treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and oral vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at the Department of Pulmonary Diseases and TB, Masaryk University Faculty of Medicine and University Hospital, Brno	88
M. Štefániková, M. Doubková: Epidemiology of interstitial lung diseases	96
L. Žarnayová, M. Žurková, V. Kolek: Infliximab in the treatment of sarcoidosis	104
P. Jakubec, D. Rozsivalová, J. Kufa, K. Langová: Characteristics of bronchiectasis in adult patients with cystic fibrosis and other etiologies	108
M. Drösslerová: New biomarkers, molecules and therapeutic sequences for non-small cell lung carcinoma in the era of precision medicine	114

Karcinom plic v současnosti

O. Fiala

Onkologická a radioterapeutická klinika, LF UK a FN Plzeň
Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni

Karcinom plic patří mezi nejčastější zhoubné nádory a dlouhodobě zaujímá přední místa v mortalitě na nádorová onemocnění v České republice i celosvětově. Jeho incidence má stále rostoucí trend, který je v našich podmínkách patrný zejména v ženské populaci. V posledních letech jsme svědky významného rozvoje diagnostiky i onkologické léčby, který po malých krůčcích postupně vede ke zlepšení prognózy pacientů s tímto závažným onemocněním.

V oblasti diagnostiky lze z aktuálních témat vydvihnout zejména význam skrínungu u rizikových osob. Karcinom plic je velmi často diagnostikován v pokročilém stadiu, které již nedovoluje poskytnout pacientovi léčbu s kurativním záměrem v podobě radikálního chirurgického výkonu, případně radioterapie. Nepříznivým faktem je, že zhruba 50 % pacientů je v současnosti iniciálně diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění, důsledkem čehož je velmi vysoká mortalita. Základním cílem skrínungu je zejména odhalení nemoci v časných stadiích, kdy je možné pacientům nabídnout právě léčbu s kurativním potenciálem. Význam skrínungu byl v minulosti prokázán americkou studií NLST, kde skrínung rizikových osob, využívající LD CT hrudníku, vedl k redukci mortality o 20 %. Na základě těchto výsledků byl skrínung zahrnut do doporučení NCCN. Evropa na data z velké skrínungové studie poměrně dlouho čekala. Výsledky recentně publikované studie NELSON prokázaly i zde významný efekt v podobě redukce mortality o 26 %. Tyto studie tedy jasně ukazují, že skrínung plicního karcinomu u rizikových osob představuje efektivní nástroj sekundární prevence s příznivým dopadem na přežití pacientů. V současné době probíhá intenzivní diskuze o zavedení skrínungu do běžné klinické praxe i v ČR. Otázkou je, zda ho bude možné v našich podmínkách realizovat z hlediska nemalé finanční zátěže a rovněž kapacity diagnostických pracovišť. Rovněž se nabízí otázka, zda a případně v jaké míře by se neměly rizikové osoby na prováděných vyšetřeních finančně spoluúčastnit.

Pokroky v oblasti molekulární biologie a genetiky, dosažené v posledních letech, vedly k porozumění některým klíčovým patofyziologickým mechanismům kancerogeneze, proliferace, metastazování a nádoro-

vé imunologie. Na základě těchto poznatků byla vyvinuta řada moderních léků, jejichž zavedení do klinické praxe přináší významné prodloužení přežití a zlepšení kvality života pacientů s pokročilým plicním karcinomem. Největším pokroku bylo dosaženo zejména v léčbě pokročilých stadií NSCLC, kde se dnes již běžně využívá, krom chemoterapie, léčba cílená a nejnověji imunoterapie. Moderní onkologii zásadním způsobem ovlivňuje model personalizované medicíny, která je založena na individualizaci léčebného přístupu k pacientovi. Pro volbu optimální systémové léčby konkrétního pacienta je dnes nutná znalost nejen histologického typu nádoru a klinického stadia onemocnění, ale rovněž znalost molekulárně-genetického profilu nádoru. Z pohledu klinického onkologa je v oblasti pokročilého NSCLC dosaženo velmi dobré úrovně personalizace léčby. Toto bych si dovilil označit za největší úspěch pneumoonkologie. Ve srovnání s jinými solidními nádory je zde k dispozici celá řada dobře prověřených prediktivních biomarkerů, které lze využít k predikci efektu a volbě systémové léčby v běžné klinické praxi. Takto lze pacientovi nabídnout vysoce efektivní terapii. Individualizace přístupu zároveň vede k hospodárnému nakládání s finančními prostředky na mnohdy značně nákladnou léčbu. U pacientů s mutacemi genů EGFR nebo ALK v nádorové tkáni lze efektivně využít léčbu tyrozinkinázovými inhibitory těchto receptorů. Dnes máme již k dispozici i takto cílené inhibitory druhé a třetí generace, které lze využít pro léčbu další linie. Postupně zde nachází uplatnění i vyšetřování nádorových mutací v periferní krvi, označované jako tzv. „tekutá biopsie“. Tu lze s výhodou využít k objasnění mechanismu získané rezistence na EGFR inhibitory a při zjištění mutace EGFR T790M lze indikovat EGFR inhibitor třetí generace, osimertinib, který je účinný i v těchto případech. Vyšetření periferní krve má oproti standardní rebiopsii řadu výhod. Zejména je to minimální zátěž pro pacienta a dále možnost opakovaného vyšetření a průběžného sledování. Takový přístup k využití tekuté biopsie v běžné klinické praxi je mezi solidními nádory zatím stále poměrně unikátní. Rozvoj molekulární diagnostiky s využitím moderních metod, jako je sekvenování další generace, dnes umožňuje zjištění některých méně čas-

tých nebo vzácných mutací, na které lze využít preparáty cílené léčby, byť jejich užití zde není běžným standardem a nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. V oblasti molekulární diagnostiky tak nabývá na významu multidisciplinární přístup, a role molekulárního biologa/patologa je tak nezastupitelná nejen z hlediska stanovení precizní morfologické diagnózy.

Léčbou, která dnes hýbe světem onkologie, je imunoterapie, převážně založená na využití inhibitorů kontrolních bodů imunity, tzv. checkpoint inhibitorů. Toto platí i pro pneumoonkologii, kde checkpoint inhibitory získávají významné postavení v armamentáriu účinných preparátů systémové onkologické léčby. Mezi nejčastěji studované a využívané checkpoint inhibitory patří PD-1 inhibitory (nivolumab, pembrolizumab), PD-L1 inhibitory (atezolizumab, durvalumab, avelumab) a CTLA-4 inhibitory (ipilimumab). V nedávné době se v léčbě pokročilého NSCLC bez mutací EGFR nebo ALK, po selhání prvoliniové chemoterapie úspěšně etablovaly nivolumab a pembrolizumab. V poslední době se imunoterapie začíná postupně úspěšně probíjovat do první linie. Pembrolizumab v monoterapii lze využít u pacientů s vysokou expresí PD-L1 ($\geq 50\%$) v nádorové tkáni. Na scénu se zde postupně dostávají různé kombinační režimy, ať už jde o kombinace různých checkpoint inhibitorů, nebo checkpoint inhibitorů a chemoterapie, případně cílené léčby. V první linii byla prokázána například účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií, atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií u neskvamózních NSCLC a kombinace nivolumabu s ipilimumabem

u vhodně selektovaných pacientů. Imunoterapie vykazuje slibné výsledky i u pokročilého SCLC. Zde vnáší naději na zlepšení léčebných výsledků v oblasti, kde dlouhou dobu nebylo dosaženo významnějšího pokroku. Využití imunoterapie u NSCLC se postupně stává realitou i v ČR, přestože rychlost schválení úhrady nových léků výrazně pokulhává za přívalem výsledků klinických studií, které prokazují efektivitu a bezpečnost nových preparátů. Velmi zajímavé a aktuální téma představují prediktivní biomarkery u imunoterapie. Personalizace zejména prvoliniové léčby má pochopitelně zásadní dopad na osud pacientů. Exprese PD-L1 začíná mírně ustupovat do pozadí, ale svůj význam rozhodně neztrácí, přestože výsledky recentních studií ukazují určitou efektivitu imunoterapie i u pacientů s nádory bez exprese PD-L1. Vyšetření exprese PD-L1 je limitované nejednotnou metodikou stanovení a otázkou je též optimalizace cut-off. V neposlední řadě je třeba též zmínit dynamické změny exprese PD-L1 v průběhu onemocnění, což může být zásadní v případě léčby druhé nebo třetí linie. Jako nadějný prediktivní biomarker pro imunoterapii se jeví nádorová mutační nálož (tumor mutational burden, TMB). Výsledky studií ukazují velmi dobrý efekt imunoterapie u pacientů s nádory s vysokou mutační náloží.

Závěrem můžeme konstatovat, že vývoj na poli diagnostiky a léčby plicního karcinomu je pozoruhodný. Nezbývá než doufat, že jeho tempo do budoucna vydrží a že podmínky našeho zdravotnictví umožní dosažené pokroky rychle implementovat do reálné klinické praxe.

Léčba maligního mezoteliomu pleury v České republice

V. Kolek¹, O. Fischer¹, I. Grygárková¹, M. Bařinová², R. Chloupková³,
J. Krejčí⁴, M. Hrnčiarik⁵, M. Pešek⁶, J. Roubec⁷, I. Janíčková⁷,
J. Skřičková⁸, M. Tomíšková⁸, L. Koubková⁹, D. Sixtová¹⁰, M. Černovská¹⁰,
L. Havel¹⁰, M. Zemanová¹¹, H. Čoupková¹², D. Doležal¹³, T. Tůzová¹⁴

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc; ²Institut biostatistiky a analýz, s. r. o., Brno;

³Institut biostatistiky a analýz, LF Masarykovy univerzity, Brno;

⁴Pneumologická klinika, Nemocnice Na Bulovce, Praha; ⁵Pneumologická klinika, FN Hradec Králové;

⁶Plicní klinika, FN Plzeň; ⁷Plicní klinika, FN Ostrava; ⁸Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno;

⁹FN v Motole, Praha; ¹⁰Thomayerova nemocnice, Praha; ¹¹Všeobecná fakultní nemocnice, Praha;

¹²Masarykův onkologický ústav, Brno; ¹³Plicní oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem;

¹⁴Plicní oddělení, Nemocnice Jihlava

SUMMARY

Treatment of malignant pleural mesothelioma in the Czech Republic

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is the most frequent primary tumor of this anatomical structure. It is usually caused by exposure to asbestos and the incidence continues to rise despite the fact that work with asbestos is banned in European countries. Presented is a set of data on consecutive patients treated with standard first-line cisplatin/pemetrexed chemotherapy in Czech centers. Another sample comprised patients receiving second-line pemetrexed therapy. Data from 2008–2018 were analyzed at the Institute of Biostatistics and Analyses in Brno. The study included 249 and 35 patients receiving first- and second-line therapy, respectively. There were 66 females and 183 males with a mean age of 64 years. Occupational and non-occupational exposure to asbestos was confirmed in 58 and 23 cases, respectively; no exposure was found in 168 patients. The most common histological types were epithelioid MPM in 167 patients, mixed in 26 and sarcomatoid in 16 patients; no histological type was determined in 40 subjects. There were 23 patients with TNM stage I, 41 with stage II, 64 with stage III and 115 with stage IV. For the entire sample, the median progression-free survival was 9.6 months and median overall survival (OS) was 20.1 months. Patient survival was affected by the TNM stage and histological type of the tumor. For the second-line therapy, the median OS was 9.9 months. It may be concluded that the prognosis of patients with malignant mesothelioma is still not satisfactory and new treatment options need to be sought. Comments on outcomes of some recent studies are added.

Keywords: malignant pleural mesothelioma, chemotherapy, survival, prognostic factors

SOUHRN

Maligní mezoteliom pleury (MMP) je nejčastějším primárním nádorem této anatomické struktury. Jeho příčinou je většinou kontakt s azbestem, a výskyt zatím stoupá, přestože ve vyspělých zemích existuje zákaz těžby, zpracování a výroby výrobků s obsahem azbestu. Soubor prezentuje data registru konsekutivních pacientů v centrech České republiky, která používala jako základní léčebný postup standardní chemoterapii kombinací cisplatin/pemetrexed. Byl zpracován i soubor nemocných léčených pemetrexedem ve 2. linii. Analýzu za období 2008 až 2018 provedl Institut statistiky a bioanalýz, Brno. Do souboru bylo zařazeno 249 nemocných v 1. linii a 35 nemocných ve 2. linii léčby. Soubor tvořilo 66 žen a 183 mužů, průměrný věk byl 64 let. Profesionální expozice azbestu byla potvrzena u 58, neprofesionální expozice u 23, expozice nebyla zjištěna u 168 nemocných. Nejčastějším histologickým typem byl epiteloidní MMP u 167 nemocných, smíšený typ u 26 a sarkomatoidní u 16, histologický typ nebyl určen u 40. U 23 nemocných bylo přítomno TNM stadium I, u 41 stadium II, u 64 stadium III a u 115 stadium IV. Medián času do progresu (PFS) celého souboru byl 9,6 měsíce, medián celkového přežití (OS) byl 20,1 měsíce. Přežití bylo ovlivněno stadiem nemoci dle TNM a histologickým typem nádoru. Medián OS ve 2. linii léčby byl 9,9 měsíce. Je konstatováno, že prognóza nemocných s maligním mezoteliomem pleury není doposud uspokojivá a že je třeba hledat nové způsoby léčby. Výsledky některých současných studií jsou komentovány.

Klíčová slova: maligní mezoteliom pleury, chemoterapie, přežití, prognostické faktory

ÚVOD

Maligní mezoteliom pleury (MMP) patří mezi nejzhubnější nádory vůbec [1]. Od 60. let minulého století byla doložena etiologická souvislost MMP s expozicí azbestu, která je velmi často profesionální [2]. Výskyt nemoci zatím stoupá, přestože ve vyspělých zemích existuje zákaz těžby, zpracování a výroby výrobků s obsahem azbestu. Důvodem je extrémně dlouhá doba vzniku nemoci od expozice, která dosahuje 30 až 50 let. S úplným vyléčením nelze zatím počítat. Medián celkového přežití se obecně udává kolem 13 měsíců [3]. Základní léčbou je v posledních 10 letech chemoterapie kombinací cisplatina/pemetrexed. Přibývá studií s biologicky cílenou léčbou a imuno-onkoterapií. U operabilních nádorů se využívají kombinované postupy s použitím chirurgické resekce, chemoterapie a radioterapie. Prezентujeme data retrospektivní analýzy konsektivních pacientů v centrech České republiky, jsou hodnoceny prognostické faktory a celkové přežití.

MATERIÁL A METODIKA

Byla provedena analýza dat z registru, který byl v České republice veden a zpracováván Institutem statistiky a bioanalýz, Brno od 1. ledna roku 2008 do 17. září roku 2018. Nemocní byli léčeni ve 12 centrech České republiky. Registr analyzoval konsektivní nemocné, léčené kombinací cisplatina v dávce 75 mg/m² s pemetrexedem v dávce 200 mg/m². Jako profylaxe vedlejších reakcí byl podáván vitamín B12 a kyselina listová. Byla hodnocena léčebná odpověď, medián celkového přežití (mOS), medián času do progresu (mPFS) celého souboru a podskupin dle pohlaví, věku, kuřáckého návyku, histologických charakteristik nádoru, TNM klasifikace a typu expozice. Hodnoceno bylo i podávání pemetrexedu ve 2. linii léčby. Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera a bylo udáváno v měsících (m). Srovnání přežití mezi skupinami pacientů bylo provedeno Log Rank testem.

VÝSLEDKY

Do souboru bylo zařazeno 249 nemocných v 1. linii a 35 nemocných ve 2. linii léčby. Více než 20 nemocných bylo léčeno ve FN Olomouc, Nemocnici Na Bulovce, FN Hradec Králové, FN Plzeň, FN Ostrava a FN Brno. Více než 10 případů bylo léčeno ve FN Motol a v Thomayerově nemocnici, v ostatních centrech byl výskyt spíše sporadický (viz tabulka 1). Soubor tvořilo 66 (26,5 %) žen a 183 (73,5 %) mužů, průměrný věk byl 64 let (27–86 let) (viz tabulka 2). Nekuřáků bylo 97 (39 %), bývalých kuřáků 86 (34,5 %) a kuřáků 63 (24,3 %), údaj o kouření chyběl u 3 (1,2 %) nemocných. Profesionální expozice azbestu byla potvrzena u 58 (23,3 %), neprofesionální expozice u 23 (9,2 %), expozice nebyla zjištěna u 168 (67,5 %) nemocných. Nejčastějším histologickým typem byl epiteloidní MMP u 167 (67,1 %) nemocných, bifázický typ u 26 (10,4 %) a sarkomatoidní u 16 (6,4 %), histologický typ nebyl určen u 40 (16,1 %) nemocných. Podle platné TNM klasifikace mělo 23 (9,2 %) nemocných stadium I, 41 (16,5 %) nemocných mělo stadium II, 64 (25,7 %) nemocných mělo stadium III a 115 (46,2 %) mělo stadium IV. Jako limitní věkový parametr byl vybrán věk 70 let. Mladších bylo 189 (75,9 %) nemocných, ve věku od 70

sionální expozice azbestu byla potvrzena u 58 (23,3 %), neprofesionální expozice u 23 (9,2 %), expozice nebyla zjištěna u 168 (67,5 %) nemocných. Nejčastějším histologickým typem byl epiteloidní MMP u 167 (67,1 %) nemocných, bifázický typ u 26 (10,4 %) a sarkomatoidní u 16 (6,4 %), histologický typ nebyl určen u 40 (16,1 %) nemocných. Podle platné TNM klasifikace mělo 23 (9,2 %) nemocných stadium I, 41 (16,5 %) nemocných mělo stadium II, 64 (25,7 %) nemocných mělo stadium III a 115 (46,2 %) mělo stadium IV. Jako limitní věkový parametr byl vybrán věk 70 let. Mladších bylo 189 (75,9 %) nemocných, ve věku od 70

Tabulka 1: Počty léčených nemocných v jednotlivých centrech.

Název centra	Počet pacientů	
	Abs. počet	%
FN Olomouc	56	22,5
Nemocnice Na Bulovce, Praha	49	19,7
FN Hradec Králové	27	10,8
FN Plzeň	25	10,0
FN Ostrava	23	9,2
FN Brno	21	8,4
FN Motol, Praha	19	7,6
Thomayerova nemocnice, Praha	15	6,0
VFN Praha	5	2,0
MOÚ Brno	4	1,6
Masarykova nemocnice, Ústí n/L	3	1,2
Nemocnice Jihlava	2	0,8

Tabulka 2: Charakteristiky souboru

	Abs. počet	%
Celý soubor	249	100,0
Muži	183	73,5
Ženy	66	26,5
Kuřáci	63	24,3
Bývalí kuřáci	86	34,5
Nekuřáci	97	39,2
Profesionální expozice	58	23,3
Neprofesionální expozice	23	9,2
Neznámý kontakt s azbestem	168	67,5
Epiteloidní MMP	167	67,1
Bifázický MMP	26	10,4
Sarkomatoidní MMP	16	6,4
Typ neurčen	40	16,1

Tabulka 3: Výskyt vedlejší účinků stupně 3 a 4

Nežádoucí účinek	Abs. počet	%
Neutropenie	17	6,8
Nauzea	11	4,4
Leukocytopenie	8	3,2
Zvracení	6	2,4
Anémie	6	2,4
Únava	5	2,0
Trombocytopenie	5	2,0
Infekce	2	0,8
Jiné	2	0,8

Tabulka 4: Nejlepší dosažená léčebná odpověď po podání kombinace pemetrexed/cisplatin v 1. linii léčby

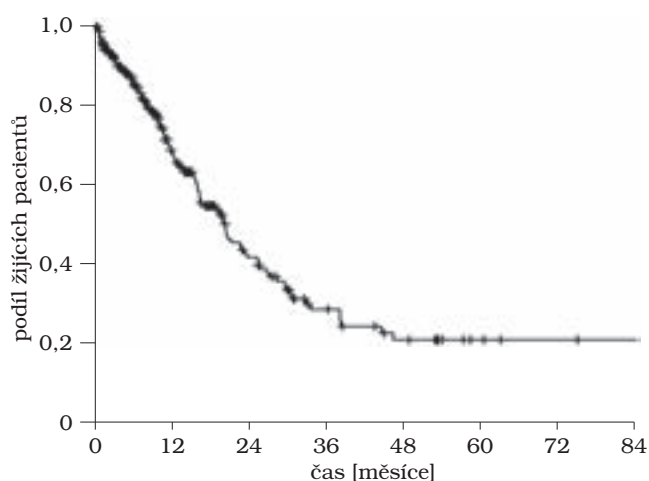
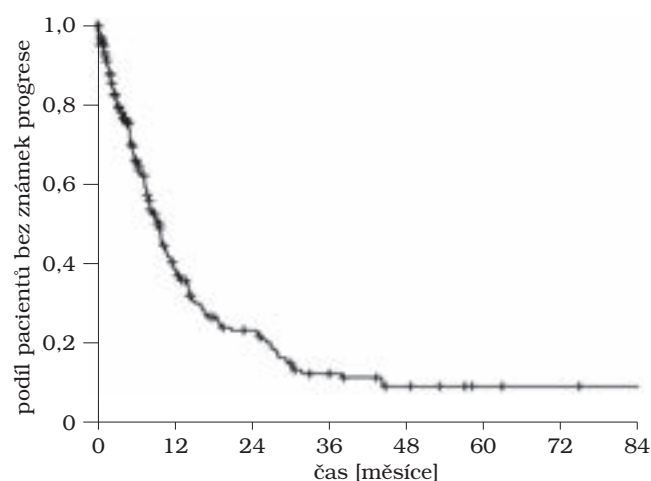
Léčebná odpověď	Abs. počet	%
CR (kompletní remise)	5	2,0
PR (parciální remise)	65	26,1
SD (stabilizace nemoci)	115	46,2
PD (progrese nemoci)	31	12,4
Nelze hodnotit	33	13,3
Celkem	249	100,0

let bylo 60 (24,1 %) nemocných. Léčba byla podávána ambulantním způsobem, pokud se nevyskytly závažné nežádoucí účinky, které vyžadovaly hospitalizaci. Jakékoliv nežádoucí účinky se vy-

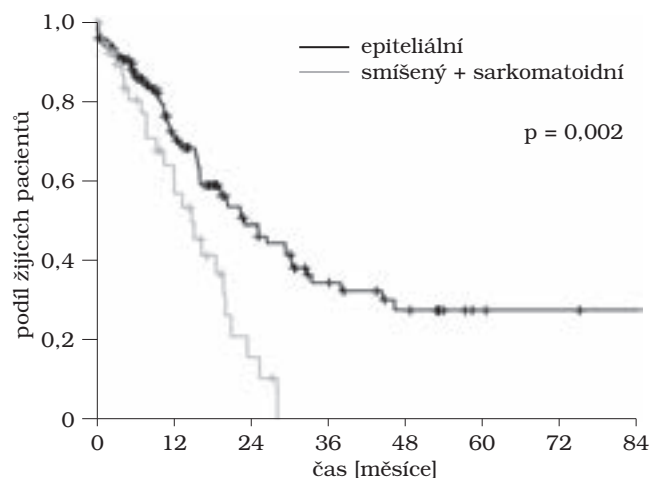
skytly u 213 (85,5 %) pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla neutropenie, která se vyskytla u 17 nemocných ve stupni 3 a 4. Výskyt nežádoucích účinků uvádí tabulka 3. Objektivní léčebná odpověď byla dosažena u 185 (74,3 %) nemocných. Z toho kompletní remise byla prokázána u 5 (2 %), parciální remise u 65 (26,1 %) a stabilizace u 115 (46,2 %) nemocných. Progrese nemoci byla zjištěna u 31 (12,4 %) nemocných a u 33 (13,3 %) se nebylo možno k reakci na léčbu vyjádřit (viz tabulka 4).

Medián PFS celého souboru byl 9,6 m (95 % CI, 8,2–11,0 m) (obrázek 1), dvouleté přežití bez progrese nemoci bylo dosaženo u 23,5 % (95 % CI, 17,1–29,9 %). Medián OS celého souboru byl 20,1 m (95 % CI, 15,4–24,7 m) (obrázek 2), dvouleté přežití bylo dosaženo u 41,8 % (95 % CI, 33,4–50,3 %). Přežití se statisticky významně nelišilo mezi muži a ženami: mOS 19,4 m vs. 21,0 m ($p = 0,622$), mezi mladšími než 70 let a staršími: mOS 20,2 m vs. 19,2 m ($p = 0,161$), ani podle kuřáckého návyku: mOS nekuřáků 16,2 m, bývalých kuřáků 20,4 m a kuřáků 22,4 m ($p = 0,825$), ani podle typu expozice azbestu: mOS u profesionální expozice 20,1 m, u neprofesionální expozice 13,6 m a u neznámé expozice 22,5 m ($p = 0,409$). Statisticky významným prognostickým parametrem byl histologický typ nádoru, kdy významně lepší prognózu měl epiteloidní typ ve srovnání s ostatními typy (mOS 23,0 vs. 14,9 měsíce, $p = 0,002$) (obrázek 3). Dalším prognostickým parametrem byl rozsah nádoru dle TNM klasifikace, kdy u stadia I až III byl mOS 25,2 měsíce, zatímco u stadia IV to bylo jen 15,7 měsíců ($p = 0,022$) (obrázek 4).

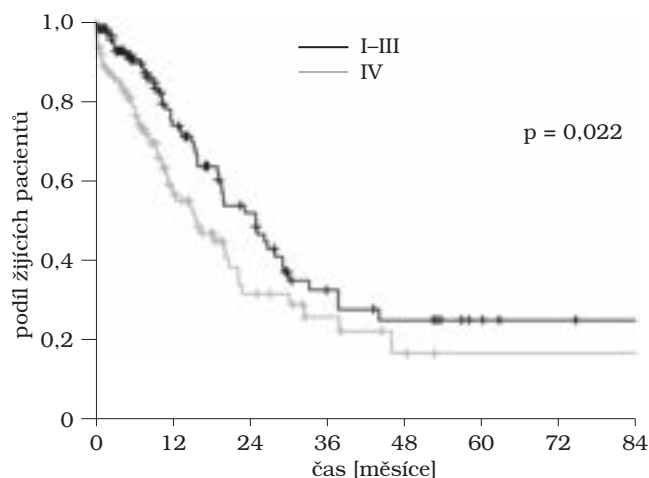
Druhá linie léčby pemetrexedem byla podána 35 nemocným. Šlo o 25 mužů a 10 žen s průměrem věku 64 let (27–78 let). Šlo o 9 kuřáků, 13 býva-

Obrázek 1: Celkové přežití celého souboru od data zahájení léčby cisplatinou a pemetrexedem**Obrázek 2: Přežití bez známek progrese celého souboru od data zahájení léčby cisplatinou a pemetrexedem**

Obrázek 3: Celkové přežití od data zahájení léčby podle histologického typu nádoru



Obrázek 4 Celkové přežití od data zahájení léčby podle klinického stadia nádoru



lých kuřáků a 13 nekuřáků. U 17 z nich byl podán pemetrexed v monoterapii, u 9 s cisplatinou a u 9 s karboplatinou. Plánovanou léčbu čtyřmi cykly dokončilo 18 nemocných, u 14 byla přerušena pro progresi, u jednoho pro vedlejší účinky, jeden v době ukončení studie ještě v léčbě pokračoval a u jednoho nemocného údaj chyběl. Parciální remise byla prokázána u 3 (8,8 %) nemocných, stabilizace u 18 (52,9 %) a progresi u 9 (26,5 %), u 5 údajů nejsou k dispozici. Medián OS ve 2. linii léčby byl 9,9 m (95 % CI 7,3–12,5 m), mPFS byl 5,1 m (95 % CI 3,3–6,8 m), dvouleté přežití bylo zaznamenáno u 14 % nemocných.

DISKUZE

Výsledky uvedeného souboru ukazují, že MMP se častěji vyskytuje u mužů ve věku kolem 64 let. I když se v etiologii připouští podíl kouření, podíl nekuřáků (39 %) byl v prezentovaném souboru častější než u karcinomu plic. Téměř čtvrtina případů (56 nemocných) byla léčena ve FN Olomouc, což je dáno vysokou koncentrací průmyslu zpracujícího azbest v Olomouckém kraji. Léčba pemetrexedem s cisplatinou byla dobře tolerována. Mezi nežádoucími účinky byla nejčastější neutropenie. Výskyt stupně toxicity 3 nebo 4 byl nízký (6,8 %). Chemoterapie zatím zůstává standardním postupem léčby, která zlepšila osud nemocných. Bez chemoterapie dosahoval medián celkového přežití MMP 5–8 měsíců, v registrační studii s pemetrexedem a cisplatinou bylo dosaženo přežití 12,3 měsíců [4]. Celkové přežití v prezentovaném souboru s mOS 20 měsíců ukazuje vhodnou selekci pacientů a také to, že byla důsledně podávána substituce vitamínu B12 a kyseliny listové, což v registrační studii nebylo u většiny pacientů dodržováno. Důvodem bylo, že význam vitamínové substituce, výraz-

ně snižující toxicitu léčby, nebyl na začátku studie znám. Chemoterapie kombinací cisplatin/pemetrexed (v některých zemích také karboplatina/pemetrexed) je standardem léčby posledních 10 let. Lze použít i gemcitabin nebo vinorelbin. Druhá linie chemoterapie zatím nemá jednoznačně doporučený standardní postup. Pokud byl v první linii účinný pemetrexed, doporučuje se jeho podání i v druhé linii. Podávají se i jiné režimy s vinorelbinem nebo gemcitabinem. Medián přežití bývá poměrně krátký, a to 5,4 měsíců u vinorelbinu nebo 4,6 měsíců u gemcitabinu [5]. Námi zjištěný mOS 9,9 m při opětovném podání pemetrexedu je opět ovlivněn selekcí a poměrně malým souborem nemocných. V prezentovaném souboru se prakticky nevyskytli nemocní léčení chirurgicky. Operační přístup, jako je **extrapleurální pneumonektomie (EPP), rozšířená pleurektomie/dekortikace**, byl v České republice realizován výjimečně [6]. U přísně selektovaných nemocných, převážně v retrospektivních souborech, bylo sice dosaženo lepších výsledků než při chemoterapii (mOS i přes 30 měsíců), ale v prospektivních studiích se benefit operace nepotvrdil [7,8]. V ojedinělých randomizovaných studiích bylo u časných fází MMP dosaženo kolem 19 měsíců při kombinaci neoadjuvantní chemoterapie, EPP a pooperační radioterapie za cenu poměrně větších vedlejších účinků, a podobné výsledky byly zjištěny s lokálním podáváním hypertermické cisplatinou nebo u rozšířené pleurektomie [9,10].

Některé prognostické faktory MMP jsou známy. V našem souboru byla potvrzena lepší prognóza u epiteloidního typu a časného stadia dle TNM. V některých studiích bylo zjištěno ovlivnění prognózy věkem, délkou a profesionálním charakterem expozice. Prognózu zřejmě ovlivňují i genetické mechanismy. Důležitá je inaktivační mutace genu *BAP1* (proteinu 1 asociovaného s BRCA1)

[11,12]. Vyskytuje se u 60 % MMP, včetně jeho dědičného výskytu. Se špatnou prognózou je spojena delece genu *P16*, která je přítomna pouze u MMP, ale ne u pleurální hyperplazie. Jsou také zkoumány signalizační dráhy, např. *YAP1*, nebo Merlin a jejich interakce [13].

Prezentované výsledky nejsou příliš optimistické a ukazuje se potřeba hledání nových terapeutických možností. V poslední době byla ověřována účinnost biologicky cílené léčby, která však neprokázala větší efekt než chemoterapie. Zlepšení přežití bylo dosaženo ve studii MAPS přidáním bevacizumabu, které zlepšilo mOS na 18,8 měsíce [14]. Tato studie ale klinickou praxi nezměnila a léčba bevacizumabem byla spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Velmi nadějně probíhalo testování nintedanibu, ale studie fáze III LUME-Meso byla předčasně ukončena pro neefektivitu [15]. Další látky studované v klinických studiích jsou např. HSP90 inhibitory, COX2 inhibitory nebo dactinib, zcela nové látky užívané v preklinických studiích jsou epigenetické inhibitory EZH2 u mezoteliomů s BAP1 mutací [16].

Nejnovější studie využívají podání inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce. **Pembrolizumab** (check point inhibitor PD-1) se použil ve studii fáze IB/II: Keynote – 028 (17). Pembrolizumab byl podáván v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé dva týdny po první linii chemoterapie platinovým dubletem do plánované doby 2 roky. Z 84 skrínovaných pacientů bylo zařazeno 25, z nichž u 28 % bylo dosaženo odpovědi, u 76 % kontroly nemoci. Byl hodnocen medián času do progresu, který byl 5,8 (95 % CI, 3,4–8,2) měsíce. Expresse PD-L1 (nad 1 % imunitních buněk) byla zjištěna u 45 % nemocných. Ve studii však exprese PD-L1 neměla vliv na léčebnou odpověď ($P = 0,284$). Jsou zahájeny studie fáze I s avelumabem (lidská anti-PD-L1 protilátka) [18]. V malé studii fáze II se také ověřoval **tremelimumab** – humánní protilátka proti CTLA-4, studie účinek tremelimumabu neprokázala [19]. Dále pokročil výzkum účinku nivolumabu, který byl na základě otevřené studie fáze II schválen pro podávání v Japonsku [20]. **Nivolumab** byl podáván v dávce 240 mg co 2 týdny po chemoterapii. U 34 pacientů bylo dosaženo objektivní odpovědi ve 29,4 %, mPFS byl 6,1 m. S rekurentním MMP byla publikována i menší monocentrická studie u kavkazské populace [21]. U 34 pacientů bylo dosaženo objektivní odpovědi ve 24 % a kontroly nemoci u 47 % nemocných. PD-L1 pozitivita byla zjištěna u 27 % pacientů a nekorelovala s reakcí na léčbu.

Dosavadní skromné léčebné úspěchy ukazují na možnost kombinovat více léčebných postupů k překonání mechanismů rezistence a inhibice v nádorovém mikroprostředí. Uvažuje se například o kombinacích genetickým inženýrstvím modifikovaných T buněk v intrapleurální aplikaci spolu se systémovým podáním check point inhibitorů [22].

ZÁVĚR

MMP je jedním z nevyřešených problémů současné medicíny. Přes zákaz těžby azbestu a jeho zpracovávání, bude výskyt této nemoci v civilizovaných zemích nadále stoupat, minimálně do roku 2020. V České republice bylo vyhodnoceno podávání standardní chemoterapie cisplatina/pemetrexed s mediánem přežití v 1. linii 20,1 měsíce a ve druhé linii 9,9 měsíce. Tento výsledek ukazuje na potřebu hledání úspěšnějšího způsobu léčby a je možné, že immuno-onkoterapie bude v tomto smyslu pro nemocné nadějí.

LITERATURA

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet*, 2005; 366: 397–408.
2. Wagner JC, et al. Asbestos Dust and Malignancy. Proceedings of the XIV International Conference of Occupational Health, Madrid, Excerpta Medica 1963; pp 1066–1067.
3. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35:479–495.
4. Vogelzang NJ, Rusthoven J, Symanowski J, et al. A phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636–2644.
5. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung cancer* 2014; 84:271–274.
6. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:54–63.
7. Cao CG, Yan TD, Bannon PG, et al. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1692–1703.
8. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma – The European experience. *J Thoracic Dis* 2014; 6:238–252.
9. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:405–441.
10. De Perrot M, Feld R, Ccho BC, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1413–1418.
11. Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, et al. Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009; 69:9073–9082.
12. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022–1025.
13. Yokoyama T, Osada H, Murakami H et al. YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation. *Cancerogenesis* 2008; 29:2045–2052.
14. Zalcman G, Mazières J, Margery J, et al. Bevacizumab 15 mg/kg plus cisplatin-pemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): Results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase 3 trial. ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33, Suppl, 7500.

15. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:3591–3600
16. Ramalingam SS, Belani CP, Ruel C, et al. Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009; 4:97–101.
17. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet* 2017; 18:623–630.
18. Hassan R, Hthomas A, Patel M et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2016; 34:abstr 8503.
19. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 301–309.
20. Goto Y, Okada M, Kijima T. A Phase II Study of Nivolumab: A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12 No. 11S2: S1883–S1891(Abstrakt MA 19.01).
21. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13:1569–1576.
22. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med* 2014; 6(261):261ra151.

Došlo: 16. 12. 2018

Adresa:

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
 Klinika plicních nemocí a tuberkulózy,
 FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: kolekv@fnol.cz

Léčba bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) na Klinice nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno

J. Skříčková, R. Chloupková, M. Tomíšková, L. Jakubíková, J. Špeldová, B. Kadlec, O. Venclíček, M. Šatánková, A. Benejová, Z. Merta

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

SUMMARY

Treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and oral vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at the Department of Pulmonary Diseases and TB, Masaryk University Faculty of Medicine and University Hospital, Brno

For patients with advanced NSCLC of non-squamous morphological diagnosis in whom neither epidermal growth factor receptor-activating mutation nor anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement have been found, one possible treatment option is platinum-based chemotherapy in combination with bevacizumab. If after 4 to 6 cycles of this treatment, regression or disease stabilization is achieved, bevacizumab is further given as monotherapy (maintenance follow-up treatment). If bevacizumab treatment is indicated, the most common combination used in our center is bevacizumab with carboplatin and oral vinorelbine. The primary aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of this approach. Treatment of 70 patients with advanced non-squamous NSCLC with the above combination was effective. So far, the median time to progression has been 5.1 months and the median survival 20.5 months. The therapy is very well tolerated.

Keywords: advanced non-small cell lung cancer; treatment, bevacizumab, carboplatin, oral vinorelbine

SOUHRN

Pro nemocné s pokročilým NSCLC neskvamózní morfologické diagnózy, u kterých nebyla prokázána aktivační mutace genu EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru), anebo přestavba genu ALK (anaplastická lymfomová kináza), je jednou z možností léčba chemoterapií s platinovým derivátem v kombinaci s bevacizumabem. Pokud bylo dosaženo po 4-6 cyklech této léčby regrese nebo stabilizace onemocnění, podává se bevacizumab dále v monoterapii (udržovací pokračovací léčba). V případě, že je indikována léčba bevacizumabem, nejčastěji používáme na našem pracovišti kombinaci bevacizumabu s karboplatinou a perorálním vinorelbinem. Cílem naší práce bylo především vyhodnotit účinnost a bezpečnost této léčby. Léčba 70 nemocných s pokročilým neskvamózním NSCLC výše uvedenou kombinací byla účinná. Medián času do progresu je zatím 5,1 měsíce a medián přežití je zatím 20,5 měsíce. Snášenlivost léčby je velmi dobrá.

Klíčová slova: pokročilý nemalobuněčný karcinom plic, léčba, bevacizumab, karboplatina, orální vinorelbin

ÚVOD

Z pohledu biologických vlastností lze bronchogenní karcinom rozdělit na dvě základní skupiny – **malobuněčný bronchogenní karcinom** (SCLC) a **nemalobuněčný bronchogenní karcinom** (NSCLC). SCLC představuje asi 15 % a NSCLC 80 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory [1]. Histologicky rozlišujeme u NSCLC adenokarcinom (38,5 % ze všech plicních karcinomů), skvamózní karcinom (20 %) a velkobuněčný

karcinom (3 %). Prezentujeme výsledky léčby 70 nemocných s pokročilým neskvamózním NSCLC, kteří byli léčeni kombinací **bevacizumab + karboplatina + orální vinorelbin**. Tato léčba se ukázala jako účinná. Medián času do progresu je zatím 5,1 měsíce a medián přežití je zatím 20,5 měsíce, což je porovnatelný výsledek s registračními studiemi. Snášenlivost léčby je velmi dobrá.

Nemalobuněčný karcinom ve srovnání s malobuněčným karcinomem roste pomaleji, později metastazuje a je málo citlivý k chemoterapii a radiote-

rapii. K úplnému vyléčení vede pouze cesta chirurgická, pokud je nádor diagnostikován v nízkém stadiu. Vzhledem ke své biologické povaze byl pokročilý a metastazující NSCLC považován až do roku 1980 za neléčitelný. Výsledky studií po roce 1980 prokázaly, že i pokročilé formy nemalobuněčného karcinomu reagují na léčbu chemoterapií, u některých stadií společně s radioterapií. V devadesátých letech 20. století byla do léčby zařazena tzv. **cytostatika III. generace (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin)**. Léčebné kombinace platinových derivátů s výše uvedenými cytostatiky se používají především v léčbě dlaždicobuněčných karcinomů [3]. Při léčebné rozvaze je v současnosti snahou vybrat pro nemocného s NSCLC lék, u kterého je prokázáno, že je účinný u nádoru, který nese určité morfologické a/nebo molekulárně genetické znaky. Tento přístup se uplatňuje nejvíce u adenokarcinomů [2,3].

Na základě morfologické diagnózy je od roku 2010 v první linii léčby adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu indikováno podání **antifolátu pemetrexedu** v kombinaci s **cisplatinou**. Léčba **pemetrexedem** se vyznačuje přijatelnou úrovní toxicity, pokud je zároveň aplikována vitamínová suplementace kyselinou listovou a vitamínem B12. Podání **pemetrexedu** je indikováno v kombinaci s **cisplatinou** v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic pouze u diagnosticky prokazaného adenokarcinomu nebo velkobuněčného morfologického typu. U nemocných, u kterých bylo dosaženo kontroly onemocnění, bylo prokázáno, že další udržovací pokračovací léčba pemetrexedem zlepšuje jejich přežití [4].

Angiogeneze hraje významnou úlohu v řadě stadií růstu a progresu všech typů solidních nádorů. Nádory nejsou schopny růstu nad velikost 1 až 2 mm bez tvorby vlastních cév. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) podporuje angiogenezi, která představuje kritický proces pro progresi nádorového onemocnění. VEGF je klíčovým mediátorem angiogeneze, stimuluje růst endotelií. Váže se na VEGFR-2 a heparin. VEGFR-2 je receptor exprimovaný na povrchu nádorové buňky a je zodpovědný za novotvorbu cév v nádorové tkáni. Inhibitorem VEGFR je preparát biologické léčby **bevacizumab**. Jedná se o humanizovanou monoklonální rekombinantní protilátku proti VEGF [5].

Studie fáze III *E4599*, která hodnotila **bevacizumab** v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB s maligním pleurálním výpotkem), metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než s převahou dlaždicových buněk, potvrdila, že celkové přežití u pacientů léčených chemoterapií **paklitaxel/karboplatina** + 15 mg/kg **bevacizumabu** bylo signifikantně delší (12,3 měsíce) oproti režimu bez bevacizumabu (10,3 měsíce), (HR 0,79; $p = 0,003$). Podobně medián doby přežití bez známek progresu byl u léče-

ných chemoterapií a **bevacizumabem** v porovnání s placebovým ramenem signifikantně delší (6,4 versus 4,8 měsíce). V podskupině nemocných s adenokarcinomem pak bylo dosaženo dosud nejdelšího pozorovatelného přežití (14,2 měsíce) a HR 0,69 [6].

Další studie fáze III srovnávala **bevacizumab** přidáný k **cisplatině** a **gemcitabinu** a stejný chemoterapeutický režim s placebem u nemalobuněčného plicního karcinomu jiného typu než s převahou dlaždicových buněk u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. U režimu chemoterapie + 7,5 mg/kg **bevacizumabu** byl medián doby do progresu 6,7 versus 6,1 u režimu se samotnou chemoterapií (HR 0,75; $p = 0,0026$). Po šesti cyklech chemoterapie v kombinaci s **bevacizumabem** při dobrém efektu této léčby bylo indikováno pokračování v monoterapii **bevacizumabem**. Celkové přežití bylo nad 12 měsíců při akceptovatelném bezpečnostním profilu [7].

Pro riziko krvácení není tato léčba doporučována u pacientů s předchozí anamnézou hemoptýzy a anamnézou tumorů v blízkosti větších cév. Podezření na riziko podávání pacientům s metastázami do mozku se naopak pozdějšími pracemi nepotvrdilo [8]. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léku patří, mimo zmíněné hemoptýzy, výskyt arteriální hypertenze a proteinurie [9]. Přijatelnou bezpečnost **bevacizumabu** potvrdila dále studie fáze IV Sail [10].

Bevacizumab se ve studii ECOG 4599 ukázal být též vhodným lékem pro udržovací léčbu, kdy následné analýzy poukázaly na zlepšení PFS i OS u pacientů léčených **bevacizumabem** v udržovacím režimu vůči pacientům s CHT bez udržovací léčby [11].

V observační kohortové studii ARIES byly sledovány pacienti neprogredující po úvodních 4 až 6 cyklech léčby (CHT + **bevacizumab**). **Bevacizumabem** bylo léčeno 540 pacientů a 675 **bevacizumab** neobdrželo. PFS i OS byly opět lepší v režimu s bevacizumabem [12].

Studie AVAPERL (fáze III) porovnávala u 376 pacientů udržovací léčbu **bevacizumabem** vs. **bevacizumabem** + **pemetrexedem** při neprogresi po 4 cyklech léčby **cisplatinou** + **pemetrexed** + **bevacizumab**. PFS od doby randomizace bylo zlepšeno pro režim s bevacizumabem + pemetrexedem vůči samotnému bevacizumabu (HR = 0,48, medián PFS 7,4 vs. 3,4 měsíce, $p < 0,001$) [13].

Následně studie fáze III PointBreak podávala pacientům léčbu **bevacizumabem** + **carboplatina** + **pemetrexed** (4 cykly) následovanou udržovací terapií **bevacizumabem** + **pemetrexedem**, nebo byl podán druhý léčebný režim spočívající v úvodních 4 cyklech **bevacizumabu** + **carboplatiny** + **paclitaxelu** následovaný udržovací terapií bevacizumabem. Studie nesplnila svůj primární cíl, neboť OS bylo obdobné v obou ramenech ($p = 0,949$) [15].

Kontraindikací léčby **bevacizumabem** je významnější hemoptýza a neléčené mozkové metas-

tázy. Vzhledem k riziku krvácení není **bevacizumab** indikován u nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem a opatrnosti je třeba u centrálně uložených nádorů, kde je nutno zhodnotit vztah k velkým cévám [5].

Bevacizumab byl 24. srpna 2007 v Evropské unii registrován pro léčbu NSCLC. Tento lék přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s pokročilým, metastatickým nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Pokud bylo při léčbě kombinací chemoterapie s **bevacizumabem** dosaženo kontroly onemocnění, podává se **bevacizumab** do progresu i po ukončení systémové chemoterapie. Jedná se o pokračovací udržovací léčbu. V České republice je jeho podání možné při dodržení výše uvedených indikací od 1. 3. 2010 a je vázáno na pneumoonkologická centra, která jsou součástí komplexních onkologických center.

Vinorelbin patří mezi 2. generaci vinca-alkaloidů. Jako i ostatní zástupci této skupiny spočívá jeho efekt ve vazbě na tubulin (základní součástí mikrotubul), a tím narušení mitotického vřeténka [15]. Na základě výsledků studií byl schválen k léčbě NSCLC jak v monoterapii, tak společně s platinovým derivátem [16]. Depierre et al. srovnávali samotný **vinorelbin** (30 mg/m² 1x týdně) s **cisplatinou** (80 mg/m² a 3 týdny) + **vinorelbinem** (30 mg/m² 1x týdně) u 231 pacientů [18]. Ve studii bylo dosaženo kombinovanou léčbou významně lepšího ORR (43 vs. 16 %) a PFS (20 vs. 10 týdnů), ale OS dosáhlo stejných hodnot (33 vs. 32 týdnů) [17].

Vinorelbin byl původně podáván intravenózně (i. v.), ale již několik let je dostupná i jeho perorální forma, která zlepšuje dodržování léčby a snižuje počty hospitalizací. Perorální **vinorelbin** jsou měkké želatinové kapsle, které jsou k dispozici v dávkách 20 mg a 30 mg. Dostupnost po perorálním podání **vinorelbinu** je omezená ve srovnání s i. v. podáním. Na základě stanovení koncentrace séra bylo prokázáno, že 30 mg/m² i. v. vinorelbinu odpovídá 80 mg/m² perorálního vinorelbinu. Stejně tak 25 mg/m² i. v. vinorelbinu odpovídá 60 mg/m² perorálního vinorelbinu [18,19].

Studie GLOB3 pak prokázala možný režim s p. o. **vinorelbinem** v den 8. U 381 pacientů byl porovnán režim **docetaxel + cisplatin** vs. **cisplatin + vinorelbin** i. v. (den 1.) a **vinorelbin** p. o. (den 8.), kdy bylo dosaženo obdobné ORR, PFS, OS i QoL (kvality života). Perorální **vinorelbin** se díky této a několika dalším menším studiím stal alternativou k i. v. podání [20].

Při monoterapii je podávána dávka 25–30 mg/m² jednou týdně, v kombinované léčbě pak dávka 25–30 mg/m² spolu s **cisplatinou** (80 mg/m²) 1. den. Následně samotný **vinorelbin** (25–30 mg/m²) 8. den [21]. 30 mg/m² i. v. vinorelbinu odpovídá dávka 80 mg/m² p. o. vinorelbinu (25 mg/m² pak 60 mg/m²). Kontraindikováno je jeho podání při

známé hypersenzitivitě a závažné myelosupresi, při těžké poruše jater se doporučuje redukce jeho dávky na 20 mg/m². Mezi nejčastější NÚ patří myelosuprese, alopecie, neurotoxicita, stomatitidy a emetický efekt.

Dostupné údaje o účinnosti a toxicitě perorálního **vinorelbinu** byly získány ze studií, do kterých byli zařazeni pacienti kavkazské rasy. Pouze jedna jednoramenná studie fáze II byla provedena u asijské populace za účelem vyhodnocení účinnosti **cisplatin** v kombinaci s perorálním **vinorelbinem**. Bylo zařazeno 46 nemocných s pokročilým NSCLC. Účinnost (RR, PFS a OS) byla shodná s výsledky dosaženými u kavkazské populace. Nebyly zaznamenány významné rozdíly z hlediska toxicity [21].

V České republice je možnost kombinovat perorální **vinorelbin** jak s **cisplatinou**, tak s **karboplatinou** [5].

Platinová cytostatika jsou užívána v léčbě NSCLC několik desítek let. Prvním platinovým cytostatikem byla cisplatin (cis-diamindichlorplatin). **Cisplatin** má sice výrazně protinádorové působení, ale i výrazné vedlejší nežádoucí účinky. Její objev vyvolal hledání dalších výhodnějších derivátů. Z následně syntetizovaných derivátů, které se úspěšně dostaly do klinického použití, jsou **karboplatina** a **oxaliplatin** [5].

Mechanismus působení platinových derivátů je podobný alkylačním cytostatikům – poškozování DNA a vznik interkalačních vazeb mezi řetězci, což zamezuje replikaci nukleových kyselin. Indikace jsou široké a patří mezi ně i plicní nádory. Nežádoucí účinky jsou nefrotoxicita, která je vyjádřena především u cisplatin, dále nevolnost a zvracení, průjem, anorexie, mukozitida a stomatitida, neurotoxicita (periferní neuropatie a ototoxicita) [5].

CÍL PRÁCE

V případě, že je indikována léčba **bevacizumabem**, tak na našem pracovišti (Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno) nejčastěji používáme kombinaci **bevacizumabu** s **karboplatinou** a perorálním **vinorelbinem**. **Karboplatina** (CBDCA) je podávána v dávce AUC 5 intravenózně, vinorelbin kapsle v dávce 60 mg/m² první a osmý den cyklu, **bevacizumab** 7,5 mg/kg. Režim se opakuje po 21 dnech. Pokud po 4–6 cyklech léčby je dosaženo stabilizace onemocnění nebo částečné regrese, pokračujeme v léčbě **bevacizumabem** do progresu, nebo nevládnutelné toxicity, či odmítnutí léčby pacientem. Cílem naší práce bylo především vyhodnotit účinnost a bezpečnost této léčby.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Pro analýzu byla využita data pacientů z Fakultní nemocnice Brno, zařazených do registru

TULUNG – klinické databáze zaměřené na sběr epidemiologických a klinických dat pacientů s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), léčených nákladnou léčbou v České republice.

K datu exportu (21. 5. 2018) bylo v registru celkem 90 pacientů z FN Brno, léčených **bevacizumabem**. Do analýzy byli zahrnuti pouze pacienti, u kterých byla léčba **bevacizumabem** zahájena v kombinaci s **karboplatinou** a perorálním **vinorelbinem**.

Vzhledem k výše definované podmínce bylo do analýzy zařazeno celkem 70 pacientů.

Pro základní popis souboru byly využity standardní popisné statistiky. Absolutní četnost a procentuální vyjádření pro kategoriální proměnné, resp. medián doplněný minimem a maximem (případně 5. a 95. percentilem) pro spojitě proměnné.

Analýza přežití byla vyhodnocena metodikou podle Kaplana-Meiera, všechny bodové odhady byly doplněny 95% intervalem spolehlivosti. Celkové přežití (OS) bylo definováno jako doba od zahájení léčby **bevacizumabem** do data úmrtí pacienta. Doba do progresu (PFS) byla vypočítána jako doba od data zahájení léčby **bevacizumabem** do první zaznamenané progresu onemocnění, nebo úmrtí pacienta. V případě, že u pacienta nenastala sledovaná událost (progrese/úmrtí), byl pacient cenzorován k datu poslední aktualizace záznamu v registru.

VÝSLEDKY

Bevacizumab je v České republice k dispozici od 1. 3. 2010. Z tabulky 1 je patrné, u kolika pacientů byla na našem pracovišti léčba **bevacizumabem** v kombinaci s **karboplatinou** a **vinorelbinem** indikována. To, že v letech 2011, 2012

Tabulka 1: Rok zahájení léčby bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem

	n	%
2010	4	5,7
2011	0	0,0
2012	0	0,0
2013	0	0,0
2014	1	1,4
2015	9	12,9
2016	20	28,6
2017	31	44,3
2018*	5	7,1

* Jedná se o průběžné údaje k 21. 5. 2018.

a 2013 nebyl touto kombinací léčen nikdo, bylo způsobeno tím, že v té době **bevacizumab** patřil mezi tzv. „centrové“ léky, ale jako „centrový“ lék hrazen nebyl.

Základní charakteristiky pacientů léčených **bevacizumabem** v kombinaci s **karboplatinou** a perorálním **vinorelbinem** jsou uvedeny v tabulce 2. V našem souboru převažují muži (52,9 %), kuřáci nebo bývalí kuřáci tvoří 72,8 %. U všech nemocných se jedná o adenokarcinom, medián vě-

Tabulka 2: Základní charakteristiky pacientů léčených bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem

	n	%
Pohlaví, n (%)		
Žena	33	47,1
Muž	37	52,9
Kuřácký status, n (%)		
Kuřák	29	41,4
Bývalý kuřák*	22	31,4
Nekuřák	19	27,1
Histologie, n (%)		
Adenokarcinom – bez specifikace**	67	95,7
Adenokarcinom – mucinózní	3	4,3
Adenokarcinom – nemucinózní	0	0,0
Věk v době zahájení léčby (roky)		
medián (min–max)	65 let (40–80)	
ECOG PS v době zahájení léčby, n (%)		
PS 0	43	61,4
PS 1	27	38,6
PS 2 a vyšší	0	0,0
Stadium v době zahájení léčby, n (%)		
I	0	0,0
II	0	0,0
III A	1	1,4
III B	6	8,6
IV	63	90,0
Stav pacienta, n (%)		
Žije	45	64,3
Zemřel	25	35,7
Neznámo	0	0,0

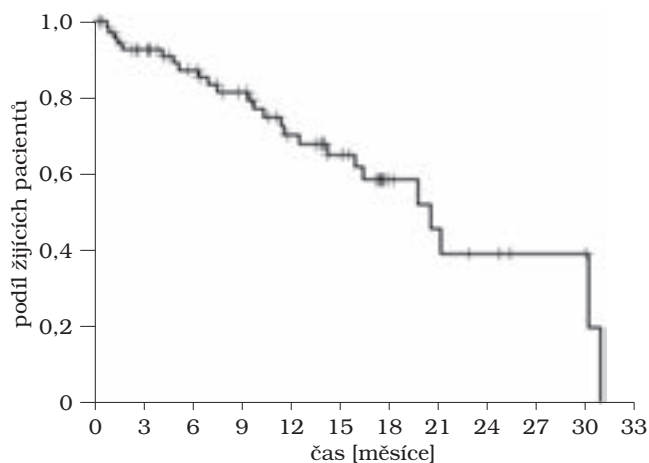
* Pacient přestal kouřit rok a více před datem diagnózy.

** Údaj o typu adenokarcinomu je sbírán až od druhé poloviny roku 2011.

Tabulka 3: Výsledky léčby bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a vinorelbinem

	n	%
Linie léčby, n (%)		
1. linie	70	100,0
2. a vyšší linie	0	0,0
Stav léčby, n (%)		
Probíhá	8	11,4
Ukončena	62	88,6
Důvod ukončení léčby, n (%) - pouze pacienti s již ukončenou léčbou		
Řádné ukončení léčby při progresi	59	95,2
< 4 cykly bevacizumabu	10	16,9
4 cykly bevacizumabu	24	40,7
5 cyklů bevacizumabu	6	10,2
6 cyklů bevacizumabu	17	28,8
> 6 cyklů bevacizumabu	2	3,4
Úmrtí	2	3,2
Jiný	1	1,6
Délka léčby (týdny) - pouze pacienti s již ukončenou léčbou		
medián (5.-95. percentil)	11,1 týdnů (3,6-18,0)	
Nejlepší léčebná odpověď, n (%) - pouze pacienti s již ukončenou léčbou		
CR	0	0,0
PR	15	24,2
SD	32	51,6
PD	11	17,7
Nehodnocena / neuvedeno	4	6,5

Graf 1: Celkové přežití od data zahájení léčby bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a vinorelbinem



Tabulka 4: Výskyt nežádoucích příhod během léčby bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a perorálním vinorelbinem

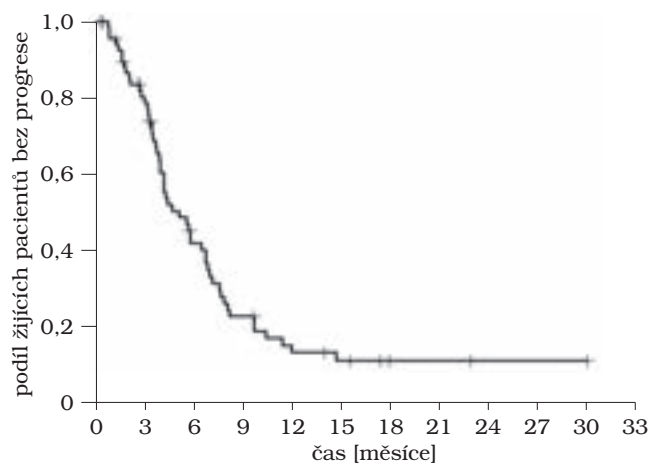
	n	%
Bez nežádoucí příhody, n (%)	61	87,1
Výskyt nežádoucí příhody, n (%)	9	12,9
Typ nežádoucí příhody*, n (%)		
Neutropenie	5	7,1
Neutropenie a anémie	1	1,4
Neutropenie a trombocytopenie	1	1,4
Proteinurie	1	1,4
Renální selhání	1	1,4
Bronchopneumonie	1	1,4

* Každý pacient může mít více nežádoucích příhod.

Tabulka 5: Celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS) od data zahájení léčby bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a vinorelbinem

	n = 70
Medián OS (95% IS)	20,5 měsíců (15,7-25,3)
6měsíční OS (%; 95% IS)	87,2 (78,8-95,5)
1leté OS (%; 95% IS)	70,1 (57,5-82,8)
Medián PFS (95% IS)	5,1 měsíců (3,6-6,6)
6měsíční PFS (%; 95% IS)	41,9 (29,4-54,3)
1leté PFS (%; 95% IS)	13,2 (4,3-22,1)

Graf 2: Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby bevacizumabem v kombinaci s karboplatinou a vinorelbinem



ku v době zahájení léčby je 65 let. Stav výkonnosti PS 0 byl v době zahájení léčby 61,4 % a PS 1 u 38,6 %. Klinické stadium IV bylo v době diagnózy u 90 % léčených. V době analýzy žilo 64,3 % pacientů a léčba byla ukončena u 88,6 % nemocných.

Léčba **bevacizumabem** byla u 95,2 % ukončena pro progresi, u 3,2 % pro úmrtí. Více než 4 cykly byly podány 42,4 % nemocných.

Výsledky léčby pacientů léčených **bevacizumabem** v kombinaci s **karboplatinou** a perorálním **vinorelbinem** jsou v tabulce 3. Léčba **bevacizumabem** byla u 95,2 % ukončena pro progresi, u 3,2 % pro úmrtí. Více než 4 cykly **bevacizumabu** byly podány 42,4 % pacientů s ukončenou léčbou. U nemocných s ukončenou léčbou byl medián doby podávání **bevacizumabu** 11,1 týdne. Nejlepší dosažená odpověď u nemocných s ukončenou léčbou byla parciální remise (24,2 %). Na léčbu vůbec nezareagovalo 17,7 % pacientů.

Výskyt nežádoucích účinků byl velmi nízký a je uveden v tabulce 4. Většina uvedených nežádoucích příhod byla stupně 1 nebo 2, pouze u 3 pacientů se vyskytly NP vyššího stupně gradu: neutropenie G4, neutropenie + trombocytopenie G4, renální selhání G4 a bronchopneumonie G5.

Tabulka 5 shrnuje výsledky analýzy přežití (OS a PFS), tedy medián přežití (= doba od začátku sledování, kdy pravděpodobnost přežití klesne pod 50 %) a pravděpodobnost celkového přežití (přežití bez známek progresu v případě PFS) v čase 6 měsíců a 1 rok od zahájení léčby **bevacizumabem** v kombinaci s **karboplatinou** a **vinorelbinem**.

Výsledné odhady přežití pacientů (zejména OS) jsou z důvodu prozatímní krátké doby sledování pacientů a nízkého počtu pacientů, a tedy i malého podílu sledovaných událostí, zatíženy velkou variabilitou a pro přesnější výsledky je třeba delšího sledování u již rozlýchovaných pacientů.

Graf 1 zobrazuje křivku celkového přežití od data zahájení léčby **bevacizumabem** v kombinaci s **karboplatinou** a **vinorelbinem**, v grafu 2 je zaznamenána křivka přežití bez známek progresu od data zahájení léčby **bevacizumabem** v kombinaci s **karboplatinou** a **vinorelbinem**.

DISKUZE

Pro nemocné s pokročilým NSCLC neskvamózní morfoloické diagnózy, u kterých nebyla prokázána aktivační mutace genu EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru), anebo přestavba genu ALK (anaplastická lymfomová kináza), je jednou z možností léčba chemoterapií s platinovým derivátem v kombinaci s **bevacizumabem** [5]. Pokud bylo dosaženo po 4–6 cyklech této léčby regrese,

nebo stabilizace onemocnění, podává se **bevacizumab** dále v monoterapii (udržovací pokračovací léčba). Účinnost této léčby byla prokázána ve studii E4599, kde byl zpočátku podáván **bevacizumab** společně s chemoterapií **paklitaxel** a **karboplatina** [11]. Klinická studie SAIL, MO19390 b prokázala, že i kombinace s jiným chemoterapeutickým režimem než ve studii E4599 je účinná [10]. My jsme se rozhodli pro kombinaci **bevacizumabu** s perorálním **vinorelbinem** a **karboplatinou** především proto, že podání samotné **karboplatiny** je jednoduché a perorální léčba **vinorelbinem** je velmi dobře snášena a šetří žilní systém. Zatím dosažené výsledky jsou velmi dobré.

Medián PFS (95% IS), který byl ve studii AVAIL 6,1 měsíce [7], je zatím v našem souboru 5,1 měsíce a medián OS je zatím 20,5 měsíce, zatímco ve studii E4599 byl 17 měsíců [10]. Zatím velmi dobrý výsledek může být ovlivněn i tím, že většina léčených pacientů měla stav výkonnosti PS 0 (61,4 %). Velmi nízké je i procento nežádoucích účinků, což může být ovlivněno právě velmi dobrým PS.

ZÁVĚR

Léčba 70 nemocných s pokročilým neskvamózním NSCLC kombinací **bevacizumab + karboplatina + orální vinorelbin** je účinná. Medián času do progresu je zatím 5,1 měsíce a medián přežití je zatím 20,5 měsíce, což je porovnatelný výsledek s registračními studii (6,1 m. a 17,0 m.) Snášenlivost léčby je velmi dobrá. Pouze u 3 pacientů byly zaznamenány nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší.

LITERATURA

1. Dušek L, Malúšková D, Mužík J et al. Epidemiologie zhubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. *Onkologická Revue* 2016; Speciál; Současné trendy v léčbě karcinomu plic; 8:7–11.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer /American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2):244–285.
3. Laskin JJ, Sandler AB. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2005; 23(5):427–442.
4. Paz-Ares L, de Marinis F et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:247–255.
5. Skříčková J, Kolek V a kol. *Základy moderní pneumoonologie*. Druhé rozšířené vydání. Maxdorf, Praha 2017; s. 561.
6. Sandler A, Gray R, Perry MS et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *M.D.N Engl J Med* 2006; 355:2542–2550.
7. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevac-

- zumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227–1234.
8. Svatoň M. Současný stav a vyhlídky cílené léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). *Onkologie* 2016; 10(1):15–18.
 9. SÚKL – dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>; 2018
 10. Crinò L, Dansin E, Garrido P et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(8):733–740.
 11. Lopez-Chavez A, Young T, Fages S et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11):1707–1712.
 12. Lynch TJ, Jahanzeb M, Spige DR et al. Cumulative exposure to bevacizumab (BV) after disease progression (PD) correlates with survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a time-dependent analysis the ARIES observational cohort study. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 9):ix400–ix446.
 13. Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V et al. AVAPERL (MO22089): Final Efficacy Outcomes for Patients (pts) With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (nsNSCLC) Randomised to Continuation Maintenance (mtc) with Bevacizumab (bev) or Bev + Pemetrexed (pern) After First-line (1L) Bev-cisplatin (cis)-pem Treatment (Tx). *European Journal of Cancer* 2011; 47, Supplement 2:16.
 14. Karayama M, Inui N, Fujisawa T et al. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed monotherapy after induction therapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2016; 58:30–37.
 15. Gralla R, Harper P, Johnson S, Delgado FM. Vinorelbine (Navelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer: studies with single-agent therapy and in combination with cisplatin. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 5:S41–5.
 16. Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998; 4(5):1087–1100.
 17. Depierre A, Chastang C, Quoix E et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 1994; 5(1):37–42.
 18. Gralla RJ, Gatzemeier U, Gebbia V et al. Oral vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer: rationale and implications for patient management. *Drugs* 2007; 67(10):1403–1410.
 19. Marty M, Fumoleau P, Adenis A et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12(11):1643–1649.
 20. Barletta G, Genova C, Rijavec E et al. Oral vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(11):1585–1599.
 21. Chen YM, Yu CJ, Yang CH et al. A phase II study of oral vinorelbine in combination with cisplatin conducted in Taiwan in patients with unresectable localized or metastatic non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2007; 56(1):89–95.

Došlo: 11. 12. 2018

Adresa:

Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
 Klinika nemocí plicních a TBC,
 FN Brno a LF MU
 Česká republika
 e-mail: skrickova.jana@fnbrno.cz

Epidemiologie intersticiálních plicních procesů

M. Štefániková, M. Doubková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

SUMMARY

Epidemiology of interstitial lung diseases

Interstitial lung disease (ILD) includes a broad spectrum of diseases characterized by inflammation and pulmonary fibrosis not only in the lung interstitium but also in pulmonary capillaries, alveolar ducts and bronchioles. This group contains approximately 160 nosologic entities that differ in incidence and prevalence. The differential diagnosis of ILD is one of the most complex in pulmonology, potentially leading to underdiagnosing of these conditions. The article deals with epidemiological data on selected interstitial lung diseases from the Czech Republic and abroad.

Keywords: epidemiology, interstitial lung diseases

SOUHRN

Intersticiální plicní procesy (IPP) jsou širokou skupinou onemocnění, která je charakterizována zánětem a fibrózou nejen na úrovni plicního intersticia, ale i plicních kapilár, alveolárních duktů a bronchiolů. Tato skupina zahrnuje cca 160 nozologických jednotek, které se liší incidencí a prevalencí. Diferenciální diagnostika IPP je široká a patří k nejsložitějším v pneumologii vůbec, což může vést k poddiagnostikovanosti těchto nemocí. Naše práce se věnuje epidemiologickým datům zahraničním a českým u vybraných IPP.

Klíčová slova: epidemiologie, intersticiální plicní procesy

ÚVOD

Intersticiální plicní procesy (IPP) jsou heterogenní skupinou převážně chronických nenádorových chorob, které jsou charakterizovány zánětem na úrovni respiračních bronchiolů, alveolárních duktů, alveolů, plicních kapilár, plicního intersticia a fibrózou plicní tkáně. Plicním intersticiem rozumíme prostor ohraničený endoteliálními buňkami plicních kapilár a alveolárním epitelem, perilymfatické prostory a centrálněji uložené peribronchiální a peribronchiolární prostory. Popsáno bylo více než 160 nozologických jednotek. Tato skupina chorob má řadu společných rysů, včetně podobných klinických příznaků, srovnatelného nálezu zobrazovacími metodami a obdobné patofyziologie. Z těchto důvodů není často diagnóza IPP snadná. Práce má za cíl podat přehled o výskytu námi vybraných IPP, se kterými se setkáváme v ambulantní plicní praxi. Data jsme získali ze zahraniční a české literatury. Ne u všech se nám podařilo dohledat aktuální incidenci a prevalenci. IPP nepodléhá statistickému hlášení a informace o výskytu

nemocí jsou získány z dotazníkových akcí, studií, databází pojišťoven i databází hospitalizací.

SARKOIDÓZA

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie s plicními a mimoplicními projevy. Sarkoidóza má obecně dobrou prognózu a nízkou letalitu [1].

Deskriptivní definice nemoci zní: Sarkoidóza je systémové onemocnění neznámé příčiny. Obvykle postihuje dospělé pacienty mladého a středního věku a často se projevuje jako oboustranná hilová lymfadenopatie, plicní infiltrace, či oční a kožní léze. Mohou být také postiženy játra, slezina, další lymfatické uzliny, slinné žlázy, srdce, nervový systém, svaly, kosti a jiné orgány. Diagnózu sarkoidózy je možno stanovit, když klinické a radiologické nálezy podpoří průkaz nekaseifikujícího granulomu. Granulomy jiných známých příčin a lokální sarkoidní reakce musí být vyloučeny [2,3]. Diagnóza sarkoidózy může být pravděpodob-

ná při nepřítomnosti histologického ověření, pokud klinika, nálezy radiologické, laboratorní a nálezy při vyšetření bronchoalveolární tekutiny korelují s diagnózou sarkoidózy [2].

Epidemiologická data: Epidemiologická data jsou nepřesná, a to z několika důvodů: sarkoidóza může probíhat zcela asymptomaticky, může dojít ke spontánní regresi, manifestace onemocnění je značně heterogenní, a tím se komplikuje její diagnostika. Sarkoidózu nelze diagnostikovat na základě jednoho vyšetření nebo jednoho laboratorního markeru, který by byl dostatečně senzitivní a specifický. Diagnóza je stanovena syntézou výsledků více vyšetření, viz výše [4].

Na území České republiky byly první údaje zjištěny Levinským v 60. letech 20. století. Tehdy byla prevalence plicní sarkoidózy na území ČSSR 3,4/100 000 obyvatel (prevalence kolísala v jednotlivých okresech od 0 do 20,9/100 000) [5]. Druhá celostátní epidemiologická studie sarkoidózy na území ČSSR v roce 1971 ukázala tato data: incidence v celkové populaci činila 2,55/100 000 a prevalence 16,16 na 100 000 obyvatel [6]. V 80. letech byla provedena celomoravská epidemiologická dotazníková studie. V období 1981–1990 (údaje z 24 center) se incidence pohybovala od 3,3 do 4,4/100 000 a prevalence se zvýšila ze 41,3 na 63,1/100 000 [7]. V další studii MORSA – multicentrická moravská studie epidemiologických trendů sarkoidózy v letech 1991–2000 – byl zjištěn průměrný věk 46,4 let. Převažovaly ženy (poměr ženy:muži byl 1,8). Incidence se v jednotlivých letech měnila, od roku 1995 se incidence stabilizovala od 2,6 do 3,2/100 000 [8]. Nejčastější stadium bylo I (54,3 %) a stadium II (32 %). Klinický průběh byl příznivý. Spontánní ústup byl pozorován v 19,6 %, ústup po léčbě v 58 % [8]. V roce 2018 byla publikována práce Pastorové et al., zabývající se věkovými aspekty sarkoidózy, analyzována byla data 502 pacientů hospitalizovaných na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy v Olomouci (1997–2017). Průměrný věk pacientů v době diagnózy byl 48 let, nejvyšší výskyt nemoci byl mezi 35 až 45 lety života. V souboru pacientů bylo zastoupeno 53 % žen a 47 % mužů. Věkový průměr u mužů byl 44 let a u žen 51 let. Ve vyšších věkových skupinách se vyskytovala pokročilejší RTG stadia – stadium I, skupina do 40 let (41 %), stadium III ve skupině nad 50 let (17,5 %) a stadium IV ve skupině nad 60 let (2,4 %) [9]. V naší práci analyzující 306 pacientů z naší kliniky byl průměrný věk 45 let, převažovaly ženy a většina byla nekuřáky [10].

Obraz o aktuální epidemiologické situaci ve světě nám poskytuje řada studií. Zjištěná data vykazují variabilitu mezi regiony a etnickými skupinami. Výskyt onemocnění se liší také věkem a pohlavím [4]. Nejvyšší incidence a prevalence sarkoidózy byla popsána ve skandinávských zemích a u Afroameričanů [4,11,12]. Podle švédské studie z roku

2016, která analyzovala data z národního registru, byla roční incidence onemocnění 11,5/100 000 obyvatel a prevalence 160/100 000 obyvatel. Věk v době diagnózy u žen byl 55 let a u mužů 45 let. V souboru pacientů převažovali muži [13]. Naopak nízká prevalence a incidence ve srovnání se západní Evropou a USA je popisována v Asii. V tchajwanské studii činila prevalence 2,17/100 000 obyvatel, incidence popsána nebyla. U mužů byl věk začátku onemocnění 42 let a u žen 51 let. Ve zkoumaném souboru převažovaly ženy [14]. Nízkou incidenci v asijských krajinách potvrzuje již japonská studie z roku 2008, kde byla popsána průměrná incidence 1,01/100 000 [15]. Ve francouzské studii byla zjištěna incidence 4,9/100 000 za rok a prevalence 30/100 000, převažovaly ženy ve věku 45–54 let [16]. Nejrozsáhlejší objem epidemiologických dat analyzoval v roce 2016 v USA Ungprasert et al., který sumarizoval data z parciálních studií v letech 1946–2013 z populace v distriktu Olmsted, Minnesota (USA). Incidence sarkoidózy činila 10/100 000 [17]. Podle americké studie Optum z roku 2016, která analyzovala administrativní údaje z databáze zdravotních pojišoven (2010–2013), byla incidence sarkoidózy 7,6 až 8,8 /100 000 za rok. V této studii jsou popisovány rozdíly ve výskytu onemocnění u různých etnických skupin. U Afroameričanů byla popsána vysoká incidence i prevalence ve srovnání s kavkazskou, hispánskou a asijskou populací. Prevalence u Afroameričanů byla 140/100 000 a incidence 17,8/100 000 za rok ve srovnání s kavkazskou, kde prevalence činila 5/100 000 a incidence 8,1/100 000 za rok. U hispánské a asijské skupiny byly nejnižší hodnoty, a to prevalence 2/100 000 a incidence 3–4/100 000 za rok [11].

Ve většině výše zmíněných studií převažují ve zkoumaných souborech ženy. Průměrný věk počátku onemocnění je podle posledních studií mezi 47 a 51 roky [4]. Rozdíl ve věku v době stanovení diagnózy je zjevný například ve švédské studii, u mužů byl tento věk 45 let oproti 54 letům u žen [13]. V americké studii je tento rozdíl menší. U mužů byl věk v době stanovení diagnózy 43 a u žen 48 let [18]. Zmíněný věkový rozdíl v době diagnózy mezi muži a ženami může naznačovat možný rozdíl v patogenezi onemocnění u obou pohlaví [4].

U většiny pacientů má sarkoidóza asymptomatický průběh. Prognózu ovlivňují komorbidity pacienta a stadium onemocnění [19]. Podle studie Ungprasert et al., z Minnesoty, USA, publikované v roce 2016, se mortalita neliší od běžné populace [17]. Podle švédské studie z 2018 sarkoidóza zvyšuje riziko mortality a riziko koreluje se stadiem nemoci v době diagnózy. Mortalita pacientů se sarkoidózou činila 11/1 000 za rok ve srovnání s kontrolní skupinou, kde byla mortalita 6,7/1 000 za rok, významné odchylky podle pohlaví nebo věku nebyly popsány [20]. Od roku 1999 do roku 2010 byla sarkoidóza hlášena jako bezprostřední

příčina smrti v USA u 10 348 osob, s mortalitou 2,8/1 000 000 obyvatel [21].

IDIOPATICKÁ PLICNÍ FIBRÓZA

IPF (idiopatická plicní fibróza) je specifická forma chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie, postihující pouze plíce a spojená s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem UIP [22]. V ČR není aktuální epidemiologická situace známa, ale nemoc má stoupající výskyt. Nové poznatky etiopatogeneze IPF zcela změnilы pohled na její léčebné možnosti, proto je IPF předmětem zájmu pneumologů v posledních několika letech. IPF se vyskytuje s vyšší četností u mužů než u žen [23]. Etiologie nemoci není známa. Medián přežití se pohybuje od 2 do 5 let od stanovení u neléčebných pacientů [22,24].

Epidemiologická data: IPF je řazena mezi vzácné nemoci (vzácné onemocnění znamená výskyt méně než 5 případů/10 000 obyvatel za rok). Epidemiologická data nejsou přesně známa. V zahraniční literatuře převažují epidemiologické studie ze Severní Ameriky a Evropy. Možnosti validně a přesně srovnat jednotlivé studie je obtížné, vliv na to má rozdílná metodologie studií, včetně zařazovacích kritérií a měnící se definice IPF, a klasifikační kritéria idiopatických intersticiálních pneumonií [25]. Společným rysem je celosvětově stoupající trend incidence onemocnění [26]. Dle přehledové studie Hutchinson et al., která analyzovala epidemiologické studie od roku 2000, je předpokládána míra incidence onemocnění 2,8–9,3/100 000 za rok v Evropě a Severní Americe. Nižší incidence byla popsána ve Východní Asii a Jižní Americe. Ve většině studií lze v jejich průběhu pozorovat nárůst incidence, která je srovnatelná s incidencí žaludečního, jaterního, testikulárního karcinomu a karcinomu děložního hrdla [26]. V přehledové práci z roku 2013 autorů Ley a Collard, která sumarizuje různé typy studií, byli zařazeni i pacienti diagnostikováni před rokem 2000, kdy došlo k úpravě diagnostických kritérií IPF. Předpokládána prevalence byla od 0,7/100 000 na Tchajwanu po 63,0/100 000 obyvatel ve Spojených státech a roční incidence od 0,6/100 000 po 17,4/100 000 [25]. Vliv demografických a geografických rozdílů na riziko vzniku IPF není jasný [25].

V americké studii Raghu et al. z roku 2006 byla prevalence ve věku 18–34 let odhadnuta na 4,0 na 100 000 osob a 227,2 na 100 000 osob ve věku 75 let nebo starších. Roční incidence se odhadovala na 1,2 až 76,4 na 100 000 [27]. V další americké epidemiologické studii Raghu et al. z roku 2016 bylo zjištěno, že prevalence IPF se pohybovala mezi 13,4/100 000 osob v roce 2005 až na 18,2/100 000 v roce 2010. Roční incidence IPF se časem snížila od 7,9/100 000 v roce 2005 na 5,8/100 000 v roce 2010. Celkový pokles byl způsoben zejména

klesajícím trendem u mladších pacientů (ve věku 18–44 let), zatímco výskyt u starších pacientů zůstal stabilní [28]. V další americké studii Raghu et al., hodnotící výskyt IPF pro věk nad 65 let, byla čísla mnohem vyšší, incidence 93,7/100 000 a prevalence stoupla z 202,2 v roce 2001 na 494,5 v roce 2011 [29]. Ve studii Fernández-Peréz et al., z Minnesoty, USA, byla prevalence 27,9–63/100 000 a incidence 8,8–17,4/100 000 za rok (diagnóza IPF byla postavena na základě definice z roku 2000, tzv. malá a velká kritéria). Míra incidence zde v průběhu studie klesala [30].

V evropských epidemiologických studiích je popsána vyšší prevalence IPF na severu Evropy. V norské studii činila prevalence 23,4/100 000 a roční incidence 4,3/100 000 [31]. Zatímco na jihu Evropy v Řecku byla popsána prevalence 3,4/100 000 a roční incidence 0,9/100 000 [32]. V Turecku byla incidence IPF 4,9/100 000 za rok [33]. V britské studii Gribbin et al. byla zjištěna incidence onemocnění ročně 4,6/100 000. V průběhu studie incidence stoupla o 11 % za rok [34]. Nízký výskyt onemocnění je popisován v Asii a Jižní Americe. Na Tchajwanu byla popsána prevalence 0,7 až 6,4/100 000 a incidence 0,6 až 1,4/100 000 osob za rok [35]. V brazilské studii Rufino et al. činila incidence 0,48/100 000 za rok [36].

Prevalence a incidence IPF je výrazně vyšší u starších věkových skupin. Začíná stoupat ve skupině nad 50 let a nejvyšší je ve skupině nad 75 let [25]. Tento fakt odráží vliv stárnutí na patogenezi IPF [37]. IPF se častěji vyskytuje u mužů než u žen, dle některých studií [38,39] je ale tento rizikový faktor spíše asociován s anamnézou kouření [25]. I mortalita v souvislosti s IPF má celosvětově stoupající tendenci a vyšší mortalita je zaznamenána u mužů [39]. Je pozorován výskyt plicní fibrózy v rodinách, ve studii Hodgson et al. bylo nalezeno 3,3–3,7 % případů familiárního výskytu IPF (postižení 2 a více členů téže rodiny) [40]. Míra mortality byla dle britské studie Hutchinson et al. 4–10/100 000 za rok, stoupá s věkem, vyšší je u pacientů mužského pohlaví. Její vzestup je ročně o 2–3 % [41].

V ČR není aktuální epidemiologická situace známa. KFA (kryptogenní fibrotizující alveolitida, starší název pro idiopatickou plicní fibrózu) se u nás věnoval již v roce 1953 docent Ladislav Levinský [42,43]. Studie hodnotící epidemiologii IPF na Moravě a Slezsku prokázala incidenci v letech 1981–1990 v rozmezí 0,74–1,28/100 000 obyvatel a prevalence 6,5 až 12,1/100 000. Byl zaznamenán trend zvyšující se incidence. Poměr muži/ženy: 1 : 1,2. 54 % pacientů bylo mladších 40 let [44]. Dle údajů věkového rozmezí z registru IPF je většina pacientů středního věku a medián věku je 67 let [23]. Data z registru (v letech 2012–2018 bylo zadáno 952 pacientů) nejsou bohužel vhodná k epidemiologické analýze ze dvou důvodů: jedná se prvotně o lékový registr a přístup zadávat pacienty s IPF mají jen centra. Pacienti, kteří nejsou

sledování v centru, nejsou tedy v registru uvedeni [45].

ANCA ASOCIOVANÉ VASKULITIDY

Vaskulitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění charakterizovaných zánětem cévní stěny. Na základě převažující velikosti a typu postižených cév se dělí na vaskulitidy malých, středních a velkých cév. Podle revidované nomenklatury vaskulitid z roku 2012 jsou vaskulitidy malých cév dále děleny na ANCA-asociované vaskulitidy (antineutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis, AAV) a imunokomplexové vaskulitidy [46]. ANCA-asociované vaskulitidy jsou vzácná, ale velmi závažná, až život ohrožující onemocnění. Mezi AAV řadíme tři klinické entity, granulomatózu s polyangiitidou (GPA, dříve nazývaná Wegenerova granulomatóza), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA, dříve zvaná Churg-Straussův syndrom) [46]. Jedná se o primární systémové nekrotizující vaskulitidy, postihující cévy malého až středního průřezu. GPA je charakterizována nekrotizující vaskulitidou s extravaskulárním granulomatózním zánětem, který není přítomen u MPA. Ačkoliv plicní a ledvinné postižení je běžné u obou, GPA i MPA, granulomatózní postižení horních a dolních cest dýchacích se jeví být přítomno zejména u GPA. Plicní postižení, včetně intersticiálního, je častou komplikací ANCA vaskulitid a ovlivňuje jejich prognózu. Protilátky proti cytoplasmě neutro-

filů (ANCA) jsou serologické markery přítomné u některých idiopatických systémových vaskulitid, cév malého průřezu, jako je GPA nebo MPA, a méně u EGPA. Termín ANCA-asociované vaskulitidy je používán pro primární vaskulitidy, u kterých jsou přítomny cirkulující ANCA protilátky.

Epidemiologická data: Nejvíce epidemiologických dat je k dispozici u GPA. Míra incidence GPA se dle řady populačních epidemiologických studií stabilně odhaduje mezi 8–9/1 000 000 za rok v Evropě, Spojených státech a na Novém Zélandu [47], v Japonsku je GPA vzácná [48]. Roční incidence GPA je vyšší v severních regionech, zatímco v jižních regionech je vyšší MPA [49]. Prevalence GPA je více heterogenní a pohybuje se od 24/1 000 000 ve Francii po 160/1 000 000 ve Švédsku [50,51]. Dle Mahr et al. je prevalence ANCA asociovaných vaskulitid vyšší v populaci s evropskými předky ve srovnání s nekavkazskou populací [47,50]. Omezená data jsou k dispozici u EGPA a MPA. Prevalence EGPA se pohybuje od 10,7/1 000 000 ve Francii po 24/1 000 000 v Německu [50,47]. U MPA se prevalence odhaduje od 28/100 000 v severním Německu po 94/1 000 000 ve Švédsku [47,51].

Nejkomplexnější pohled na epidemiologii ANCA asociovaných vaskulitid nabízejí práce švédských autorů Mohammad et al., které mapují situaci v jižním Švédsku. V roce 2003 byla prevalence v této oblasti odhadována na 160/1 000 000 pro GPA, 94/1 000 000 pro MPA a 14/1 000 000 pro

Tabulka 1: Epidemiologie intersticiálních plicních procesů

	Incidence	Prevalence	Věk	Pohlaví
Idiopatická plicní fibróza	0,48–17,4/100 000 [25,36]	0,7–63/100 000 [25]	> 75 [25]	muži [25]
Sarkoidóza	1,01–17,8/100 000 [4]	2,17–160/100 000 [4]	47–51 [4]	ženy [4]
ANCA vaskulitidy	GPA 9,8/1 000 000 MPA 10,1/1 000 000 EGPA 0,9/1 000 000 [51]	GPA 160/1 000 000 MPA 94/1 000 000 EGPA 14/1 000 000 [52]	> nebo 75 [51]	–
Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk	–	0,27/100 000 u mužů 0,07/100 000 u žen [71]	20–40 let [70]	1 : 1 [70]
LAM	–	3,3–7,7/1 000 000 [61]	ženy ve fertlním věku [57]	ženy [57]
Exogenní alergická alveolitida	1,28–1,94/100 000 [74]	1,67–2,71/100 000 [74]	52 let [74]	ženy [74]

Vysvětlivky: V tabulce jsou uvedeny vybrané studie. Citace viz seznam literatury. Více informací o epidemiologii je v textu u příslušných IPP.

EGPA [52]. Zde byla popsána nejvyšší prevalence pro GPA vůbec, důvodem může být vysoká incidence, klinické studie s vaskulitidami a záchyt nových pacientů, vysoká míra přežití [52]. Ve studii stejného autora z roku 2008 se incidence odhadovala 9,8 (7,4–12,2)/1 000 000 obyvatel pro GPA, 10,1 (7,7–12,6) pro MPA a 0,9 (0–1,7) pro EGPA. Nejvyšší výskyt byl zjištěn u pacientů ve věku nad 75 let. Míra přežití 1 a 5 let byla u všech pacientů 87,8 a 71,6 %, ale nižší u MPA (80 a 55 %) ve srovnání s GPA (95 a 83 %, $P = 0,001$), ačkoli rozdíl nebyl statisticky významný [51]. V Anglii v letech 1990–2005 bylo zjištěno celkem 295 pacientů (51,2 % mužů) s diagnózou GPA. Střední věk byl 59 let. Celková roční incidence GPA byla 8,4 na milion. Zvýšila se roční prevalence z 28,8 na milion v roce 1990 na 64,8 na milion v roce 2005 [53]. Stoupající prevalenci popisuje i německá studie Herlyn et al., která popisuje téměř dvojnásobný nárůst prevalence u ANCA asociovaných vaskulitid mezi 1994–2006 z 74 na 149/1 000 000 obyvatel [47]. 5leté přežití pacientů s GPA bylo 75 %, s MPA 45–75 % a EGPA 68–100 % [54]. U pacientů s AAV je riziko smrti 2,7krát vyšší než u běžné populace [55].

Stoupající trend v prevalenci AAV je možné vysvětlit zvýšeným povědomím o AAV, dostupností nových diagnostických metod a dostupností cílené léčby.

Epidemiologická data v ČR chybí. V českém registru AAV, založeném v roce 2009, bylo v letech 2009–2014 zaregistrováno 689 pacientů z 16 center z ČR [56].

LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZA

Lymfangioleiomyomatóza (LAM) je méně běžné multisystémové onemocnění, vyskytující se samostatně, nebo s tuberózní sklerózou (TS). Původ nemoci je genetický: abnormality v TSC1 a TSC2 genech, kódujících tuberin a hamartin. Konstituční aktivace kinázy mammalian target of rapamycin mTOR. LAM je charakterizována proliferací abnormálních buněk hladké svaloviny v plicním intersticiu a podél axiálních lymfatických cest hrudníku a břicha, mediastinálních, břišních a krčních uzlin tenkostěnnými plicními cystami bez predilekce a přítomnosti angiomyolipomů. LAM vede k progresivní destrukci plicní tkáně a respiračnímu selhání. LAM se obvykle manifestuje PNO a dušností. LAM se vyskytuje ve 2 formách, sporadické a při TS.

Epidemiologická data: Ve světové literatuře je možné nalézt více než 1 500 prací pojednávajících o LAM. A stále jejich počet narůstá v souladu s poznáním nemoci a její přesnější diagnostikou. LAM dominantně postihuje ženy ve fertilním věku [57], i když byly popsány případy žen po menopauze [58], u dětí a také u mužů [59]. LAM se může vy-

skytovat ve formě sporadické nebo ve spojení s TS (tuberózní sklerózou). Některé případy LAM, které začaly již v reprodukčním věku ženy, mohou být při pomalé progresi diagnostikovány až postmenopauzálně. Dosud nebyl popsán familiární výskyt sporadické LAM a vyšší výskyt u některého z etnik [60]. Z velké části jsou pacienti nekuřáci nebo bývalí kuřáci [60]. Přesná data o výskytu nemoci v populaci nejsou známa. Sporadická LAM: 3,3 až 7,7 žen na milion obyvatel [61]. Odhadovaný medián přežití bez plicní transplantace je 29 let od začátku symptomů, 10leté přežití 86 % [62]. LAM prevalence u TSC: většinou u žen. Mezi 67 japonskými ženami s TSC bylo 54 % s LAM. Frekvence u mužů: 1/28. LAM frekvence narůstá po 20. roku věku [63]. Epidemiologická data v ČR chybí.

PLICNÍ HISTIOCYTÓZA Z LANGERHANSOVÝCH BUNĚK

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je onemocnění charakterizované proliferací a infiltrací různých orgánů Langerhansovými buňkami. Poznáním původce Langerhansových buněk byl zaveden název histiocytóza z Langerhansových buněk [64,65]. LCH je onemocnění charakterizované abnormální akumulací buněk mononukleárního fagocytárního systému (dendritické buňky a makrofágy). Nemoc má tendenci ke spontánní remisi, ale jsou známy i recidivy onemocnění a život ohrožující multisystémové postižení s rychlým až fatálním průběhem. V současné době je zřejmé, že Langerhansovy buňky mají patologické rysy [65]. Dle nálezů z konce 90. let minulého století se plicní LCH dospělých liší od ostatních forem tím, že proliferující histiocyty jsou polyklonální, zatímco u ostatních forem jsou histiocyty spíše monoklonální. Izolovaná plicní forma LCH se považuje za reaktivní proces na kouření, či jiné stimuly a je odlišná od těžkých a smrtících plicních postižení u multisystémového onemocnění. U této formy bylo pozorováno, že v případech pacientů, kteří dokázali přestat kouřit, došlo ke spontánní regresii onemocnění [66].

Epidemiologická data: Plicní forma LCH je vzácné onemocnění, které se vyskytuje převážně u mladých kuřáků (souvislost s kouřením až v 95 %), s vrcholem mezi 20–40 lety [58,67,68]. Onemocnění se vyskytuje zejména u kavkazské populace, v populaci s africkými a asijskými předky se vyskytuje ojediněle. Výskyt nemoci u mužů a žen je téměř stejný. V minulosti se častěji popisovalo u mužů, v recentních pracích i u žen. Tento fakt může souviset se změnou kuřáckého návyku u žen [69]. Přesná epidemiologická data plicní formy nejsou známa jak v ČR, tak i ze zahraniční literatury máme k dispozici jen omezené informace. Určitý náhled na epidemiologickou situaci nabízí práce japonských autorů Watanabe et al. z roku

1997, kde se prevalence ve věkové skupině od 16 do 70 let odhadovala na 0,27/100 000 u mužů a 0,07/100 000 u žen [70].

EXOGENNÍ ALERGICKÁ ALVEOLITIDA

Hypersenzitivní pneumonitida (HP), známá i jako exogenní alergická alveolitida (EAA), je granulomatózní zánětlivé onemocnění plic, způsobené inhalací antigenů organických částic nebo prachů. Pojmy hypersenzitivní a alergická jsou ale zavádějící, HP není atopickým onemocněním. Prevalence HP kolísá v závislosti na rizicích prostředí (koncentrace antigenu, frekvence a trvání expozice, rozpustnost antigenu, velikost částic, použití respirátorů na pracovišti). Významnou úlohu ve vzniku nemoci hraje individuální vnímavost.

Epidemiologická data: Onemocnění je v české populaci pravděpodobně častější než IPF, epidemiologická data však chybí [71]. Podle prací zahraničních autorů může EAA představovat třetí nejčastější skupinu intersticiálních plicních procesů, a to po IPF a nespecifické intersticiální pneumonii [72]. Ve studii Pérez et al. z roku 2018, která hodnotila soubor pojištěných pacientů z USA, bylo zjištěno, že průměrný věk byl 52 let a 58 % bylo žen. Jednoroční míra prevalence se pohybovala od 1,67 do 2,71 na 100 000 osob a jednoroční kumulativní incidence se pohybovala od 1,28 do 1,94 na 100 000 osob. Prevalence se zvyšovala s věkem, v rozmezí 0,95 na 100 000 u dětí ve věku 0–9 let na 11,2 na 100 000 u osob ve věku 65 let a starších [73]. 5leté přežití u chovatelů holubů bylo 29 % [74].

ZÁVĚR

Přesné epidemiologické údaje o IPP chybí. Epidemiologická data se liší v závislosti na etniku, metodologii sběru dat, zařazovacích diagnostických kritériích. Vzhledem k tomu, že se v průběhu let měnila definice IPF/UIP, nelze epidemiologická data z dob minulých (před rokem 2000) vztahovat na současnost a je potřeba nových epidemiologických studií. V ČR zcela chybí aktuální epidemiologická data o vybraných IPP. Lze předpokládat, že při vzrůstajícím znečištění životního a pracovního prostředí, zhoršujícím se genetickém vybavení populace, zvýšeném povědomí o těchto nemocech a se zlepšením diagnostiky se bude incidence IPP zvyšovat.

LITERATURA

- Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748.
- Hunnighake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149–173.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax* 2008; 63:1–58.
- Arkema E, Cozier Y. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9:227–240.
- Levinský L, Altmann V. Pokus o zjištění prevalence plicní sarkoidózy na území ČSSR. *Rozhl Tuberk* 1964; 24:220–230.
- Levinský L, Švandová E, Jeníčková-Munzová J et al. Prevalence a incidence sarkoidózy v jednotlivých okresech ČSSR. *Čas Lék Čes* 1973; 112:1505–1509.
- Kolek V. Epidemiology study on sarcoidosis in Moravia and Silesia. *Sarcoidosis* 1994; 11:110–112.
- Kolek V, Hutýrová B, Lošťáková V. MORSA – multicentrická moravská studie epidemiologických trendů sarkoidózy 1991–2000 = MORSA – multicentric Moravian study of epidemiological trends in sarcoidosis 1991–2000. *Stud Pneumol Phthiseol* 2005; 65:17–20.
- Pastorová B, Kolek V, Žurková M et al. Věkové aspekty sarkoidózy. *Stud pneumol phthiseol* 2018; 78:102–106.
- Doubková M, Pospíšil Z, Skříčková J, Doubek M. Prognostic markers of sarcoidosis: an analysis of patients from everyday pneumological practice. *Clin Respir J* 2015; 9:443–449.
- Baughman RP, Field S, Costabel U et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1244–1252.
- Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS et al. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of U.S. women. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:67–71.
- Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48:1690–1699.
- Wu CH, Chung PI, Wu CY et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: a nationwide case-control study in Taiwan. *J Dermatol* 2017; 44:423–430.
- Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31:372–379.
- Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobs de Naurois C et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50. pii: 1602419. doi: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Ungrasert P. Epidemiology of sarcoidosis: 1946–2013: A population based study. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:183–188.
- Ungrasert P, Crowson CS, Matteson EL. Influence of gender on epidemiology and clinical manifestations of sarcoidosis: a population-based retrospective cohort study 1976–2013. *Lung* 2017; 195:87–91.
- Nowinski A, Puscinska E, Goljan A et al. The influence of comorbidities on mortality in sarcoidosis: a observational prospective cohort study. *Clin Respir J* 2017; 11:648–656.
- Rosides M, Kulberg S, Askling J et al. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51. pii: 1701815. doi: 10.1183/13993003.01815-2017.
- Mirsaeidi M, Machado RF, Schraufnagel D et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest* 2015; 147:438–449.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788–824.
- Doubková M, Uher M, Bartoš V, Šterclová M, Lacina L, Lošťáková V et al. Prognostické faktory idiopatické plicní fibrózy (IPF) – analýza Českého registru IPF. *Čas Lék Čes* 2016; 155:22–28.
- Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010; 35:496–504.

25. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol* 2013; 5:483–492.
26. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46:795–806.
27. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:810–816.
28. Raghu G, Chen SY, HOU Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J* 2016; 48:179–186.
29. Raghu G, Chen SY, Yeh WS et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–2011. *Lancet Respir* 2014; 2:566–572.
30. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137:129–137.
31. von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003; 97:428–435.
32. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A et al. Hellenic Interstitial Lung Diseases Group Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103:1122–1129.
33. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E et al. Turkish Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J* 2014; 8:55–62.
34. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61:980–985.
35. Lai CC, Wang CY, Lu HM et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan – a population-based study. *Respir Med* 2012; 106:1566–1574.
36. Rufino RL, Costa CHD, Accar J et al. Incidence and mortality of interstitial pulmonary fibrosis in Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A1458.
37. King TE, Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011; 378(9807):1949–1961.
38. Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5):1548–1552.
39. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3):277–284.
40. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familiar idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57(4):338–342.
41. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:1176–1185.
42. Levinský L. Chronická difúzní intersticiální plicní fibróza (idiopatická). 1. sdělení. *Čas lék čes* 1953; 92:976–981.
43. Levinský L, Houštěk J, Hloušková Z et al. Prevalence idiopatické difúzní intersticiální fibrózy plic (kryptogenní fibrotizující alveolitis) v ČSSR. *Studia pneumologica et phthiseologica cecoslovaca* 1975; 35:441–448.
44. Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis medicae. Biomedical papers* 1994; 137:49–50.
45. <http://ipf.registry.cz/> Navštíveno dne 30. 1. 2019
46. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1–11.
47. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:882–889.
48. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1016–1022.
49. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE et al. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:170–172.
50. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multi-ethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Care Res* 2004; 51:92–99.
51. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(12):1560–1565.
52. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46:1329–1337.
53. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, Macgregor AJ. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1412–1416.
54. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(5 Suppl 51):S94–104.
55. Tan JA, Dehghan N, Chen W et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1566–1574.
56. Hrušková Z, Jančová E, Hanzal V et al. Chronické poškození u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou: data z celorepublikového registru. *Aktuality v nefrologii*. 2018; 24(Suppl. 1):17.
57. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Opin Ophan Drugs* 2016; 4:369–378.
58. Homolka J, Haškovcová I. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Vnitř Léč* 2010; 56(Suppl 2):74–75.
59. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, Henske EP, Logginidou H, Jalal SM, Tazelaar HD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:749–752.
60. Urban T, Lazor R, Lanconique J et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies 'Orphelines' Pulmonaires (GERM'O'P)*. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:321–337.
61. Harknett EC, Chang WY, Byrnes S et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104:971–979.
62. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191:35–42.
63. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 1666 Japanese patients. *PLoS One* 2013; 8: e63910. Doi: 10.1371/journal.pone.0063910.
64. Lisá P, Vašáková M. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>, Aktualizace 2016.
65. Doubková M, Tomišková M, Skříčková J. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk – nemoc kuřáků. *Stud Pneumol Phthiseol* 2014; 74(5):158–161.
66. Adam Z, Adamová Z, Krejčí M, Pour L, Szturz P. Představení histiocytárních chorob, o nichž pojednává toto supplementum časopisu *Vnitřní lékařství*. *Vnitř Léč* 2010; 56(Suppl 2):2S9–2S21.

67. Cordier JF, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Eur Respir Mon* 2011; 54:46–83.
68. Harari S, Caminati A. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Resp Mon* 2009; 46:155–175.
69. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004; 25:561.
70. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S et al. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001; 40:998–1003.
71. Šterclová M. Exogenní alergické alveolity: minimum pro praxi. *Vnitřní lékařství*. 2017; 63:802–806.
72. Hyltdgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014; 108:793–799.
73. Pérez F ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:460–469.
74. Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:49–53.

Došlo: 4. 2. 2019

Adresa:

MUDr. Martina Doubková, Ph. D.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
FN Brno, pracoviště Bohunice
Jihlavská 20
625 00 Brno
Česká republika
e-mail: doubkovamartina@seznam.cz

Infliximab v terapii sarkoidózy

L. Žarnayová, M. Žurková, V. Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

Infliximab in the treatment of sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology. Granuloma formation, altered immunoreactivity and variations in levels of hypercalcemia, together with individual predisposition to granulomatous reaction, are responsible for subjective and objective tissue damage of various extent in different patients. Immunosuppressive therapy is administered where indicated. If corticosteroids and traditional immunosuppressive drugs fail, anti-TNF α therapy is recommended. This is a case report of a patient treated in our center – a male with progressive generalized sarcoidosis receiving third-line infliximab therapy. Studies on that topic that have been published are also summarized.

Keywords: progressive sarcoidosis, infliximab, clinical effect of therapy

SOUHRN

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění nejasné etiologie. Tvorba granulomů, alterace imunoreaktivity a též variabilní míra hyperkalcemie spolu s individuální predispozicí ke granulomatózní reakci je odpovědná za různou míru subjektivního a objektivního tkáňového poškození u různých pacientů. V indikovaných případech je podávána imunosupresivní léčba. Po selhání kortikoterapie a klasických imunosupresiv je do III. linie doporučena anti-TNF- α léčba. Presentujeme kazuistiku našeho pacienta, muže s progredující generalizovanou sarkoidózou, léčeného v III. linii infliximabem, a souhrn publikovaných studií na toto téma.

Klíčová slova: progredující sarkoidóza, infliximab, klinický efekt léčby

ÚVOD

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění nejasné etiologie [1]. Onemocnění má mnoho fenotypů, průběh bývá variabilní a dosud chybí spolehlivé prognostické biomarkery [2]. Část případů terapii nevyžaduje [3], formy symptomatické nebo s orgánovou dysfunkcí jsou léčeny v I. linii systémovými kortikosteroidy, při jejich selhání pak imunosupresivy, zejména metotrexátem, atatioprinem a leflunomidem [4]. V případě rezistence i na léčbu II. linie je doporučeno zahájit biologicky cílenou antiinflatorní léčbu [5,6,7]. Vzhledem k význačné roli cytokinu TNF- α v tvorbě granulomatózního zánětu se tento cytokin nabízí jako terapeutický cíl. TNF- α produkují makrofágy obsažené v sarkoidních granulomech, jeho zvýšená koncentrace se rovněž nachází v bronchoalveolární laváži pacientů se sarkoidózou refrakterní na

terapii kortikosteroidy [8]. Je zodpovědný za antigenem stimulovanou, buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď. Mezi neselektivní inhibitory TNF- α patří pentoxyfilin a thalidomid. Z TNF inhibitorů se nejvíce v terapii refrakterních forem sarkoidozy uplatňují infliximab a adalimumab.

Prezentujeme naši zkušenost s anti-TNF- α terapií infliximabem u pacienta s refrakterní formou generalizované sarkoidózy, léčeného na naší klinice. Jsou popsány klinické účinky terapie, vliv na plicní funkce a vedlejší účinky léčby. Je diskutován prediktivní význam hodnoty CRP.

KAZUISTIKA

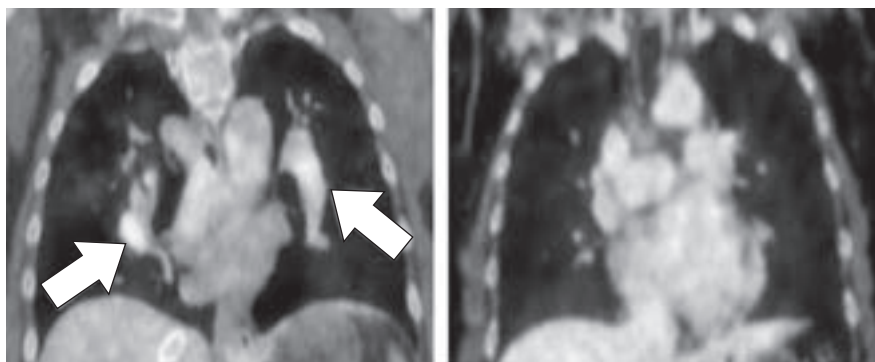
49 letý muž, exfumátor, v dětství opakovaně léčen pro oboustranné pneumonie, bez kontaktu s tuberkulózou. V listopadu 2011 poprvé vyšetřen

ve spádové plicní ambulanci pro dušnost a kašel. Byla provedena standardní vyšetření – skiagram hrudníku, spirometrie a alergologické vyšetření, vše bez patologického nálezu. Na podzim 2012 došlo ke spontánnímu váhovému úbytku, laboratorně se nově objevil obraz hepatopatie. Následně byly vyloučeny infekční hepatitidy a pacient byl k dalšímu došetření předán v dubnu 2013 na Hematoonkologickou kliniku Fakultní nemocni Olomouc (FN OL), kde bylo provedeno PET/CT. Zde dominoval nález hepatosplenomegalie a ^{18}F -fluorodeoxyglukózu (FDG) neakumulující lymfadenopatie mediastina, krku a břicha. V průběhu vyšetřování v dubnu 2013 se dále vyskytla meléna s akutní hemoragickou anemií, nicméně bez zjištění zdroje dle endoskopie horního i dolního gastrointestinálního traktu. Dopplerometrické vyšetření nepotvrdilo nepřímé známky portální hypertenze. Vzhledem k lymfadenopatii byla naplánována extirpace krční uzliny, která se ale nezdařila pro anatomické poměry. Také sternální punkce nepotvrdila zvažovanou lymfoproliferaci. K dalšímu pokusu o došetření lymfadenopatie byl nemocný odeslán na naši kliniku. Provedeno bronchoskopické vyšetření. Ještě před jejím doplněním byla přítomna elevace SACE a sIL-2R, které směřovaly k diagnóze sarkoidózy. Ta byla následně potvrzena z bronchoalveolární laváže (lymfocytární alveolitida 52 %, CD4+/CD8+ 3,4) a histologickým nálezem sarkoidního granulomu z transbronchiální plicní biopsie. Na základě dosavadních vyšetření byl stav uzavřen jako generalizovaná sarkoidóza s postižením jater, sleziny a uzlin, indikována kortikoterapie 40 mg/kg denně s postupnou detrakcí. Současně byla pomocí magnetické rezonance srdce, echokardiografie a EKG holterování vyloučena sarkoidóza srdce. Po nasazení kortikoterapie v červnu 2013 klinicky došlo k výraznému zlepšení stavu, při poklesu dávky kortikoidů na 25 mg denně v červenci 2013 však nastal relaps symptomů, zejména celková slabost, únava, tlaková bolest pod žebry v oblasti jater. Bylo zopakováno sonografické vyšetření břicha, kde byla zaznamenána progresse velikosti jater i sleziny, obraz fibrózy až cirhózy jater, chronická cholecystolithiáza, šířka venae portae byla 17 mm – známky portální hypertenze. Byla taktéž doplněna biopsie jater s potvrzením postižení jaterního parenchymu granulomy. Znovu bylo zvažováno navýšení kortikoterapie, ještě předtím se ale opět vyskytla meléna a gastroskopie tentokrát potvrdila krvácející jícnové varixy. Do II. linie, po zaléčení akutní problematiky, byl zvolen metotrexát v dávce 10 mg/týden a prednison 30 mg denně. Bylo zvažováno zavedení

portokavální spojky, ale po konzultaci s chirurgickým specialistou na hepatobiliární problematiku nebylo toto řešení indikováno. V září 2013 se pak objevily recidivující kolapsové stavy, hypotenze, anemizace, pro kterou byl pacient hospitalizován na interním oddělení spádového nemocničního zařízení. Byla opět provedena gastroskopie, ta ale zdroj krvácení nepotvrdila. Taktéž byla vyloučena plicní embolie a rovněž scintigrafie značenými erytrocyty nedala odpověď na zdroj krevních ztrát. Pacient byl následně předán na naši kliniku. Bylo pojata podezření na nežádoucí účinek metotrexátu, který byl podáván po dobu jednoho měsíce. Po jeho vysazení potíže ustoupily, došlo k vzestupu hemoglobinu. Pro zvažovanou transplantaci jater bylo konzultováno transplantáční centrum IKEM, transplantace, stejně jako pulzy cyklofosfamidu nebyly doporučeny. Kontrolní PET/CT v říjnu 2013 prokázalo povšechnou regresii lymfadenopatie, akumulace fluorodeoxyglukózy byla pouze v oblasti jater. V medikaci byla ponechána udržovací dávka kortikoidů v dávce prednison 10 mg denně. V mezidobí opakovaně byla na interní klinice provedena ligace krvácejících jícnových varixů, posléze vznikla nutnost zavedení transjugulárního intrahepatického portosystémového shuntu (TIPS).

Od července 2015 se objevily intermitentní febrilie, dle kontrolního PET/CT reaktivace hilové a mediastinální lymfadenopatie. V bronchoalveolární tekutině byl přítomen obraz smíšené alveolitidy. Po vyloučení infekční etiologie uzavřeno tehdy jako febrilní stav velmi suspektně na podkladě reaktivace sarkoidózy. Byla navýšena dávka kortikoidů na prednison 20 mg denně s přechodným efektem na febrilie. V říjnu 2015 byla opět zjištěna recidiva febrilií, celkové zhoršení stavu a progresse chronické dušnosti, laboratorně došlo k nárůstu biomarkerů (SACE sIL2-R) a k hyperkalciurii. Byla vyloučena infekční etiologie i plicní embolie. Funkčně došlo k zhoršení vitální a difuzní kapacity plic. Vzhledem k recidivujícím potížím,

Obrázek 1: PET/CT 5/2015 (vlevo, zachycena zvýšená akumulace radiofarmaka v oblasti levého plicního hilu a uzlinách mediastina) a kontrolní PET/CT 4/2018 (vpravo, bez zvýšené akumulace radiofarmaka)



aktivitě onemocnění a vyčerpaným možností terapie byla 19. října 2015 zahájena terapie infliximabem. Iničiální podání v dávce 4 mg/kg v intervalu 0, 2, 6, 8 týdnů, poté co 2 měsíce. Klinický efekt byl zřetelný. Kontrolní PET/CT v dubnu 2017 prokázalo výraznou regresi nálezu – bez průkazu akumulujících ložisek, svědčících pro aktivní sarkoidózu. Funkčně došlo k nárůstu vitální kapacity plic o 21 %, subjektivně zmírnění dušnosti, bez dráždivého kašle. Nález na PET/CT z dubna 2018 zůstává nadále bez akumulace FDG, v léčbě infliximabem je pokračováno ve 2 měsíčních intervalech (obr. 1).

Po nasazení infliximabu u pacienta došlo ke zlepšení celkového klinického stavu, ústupu radiologického nálezu a zlepšení plicních funkcí. Vedlejší účinky léčby byly minimální, a to četnější infekce horních cest dýchacích.

DISKUZE

Postižení jater s klinickými projevy lze prokázat přibližně u 10 % nemocných trpících sarkoidózou [9]. Cíleným biotickým vyšetřením se prokáže přítomnost granulomů až u 70 % nemocných, avšak tento nález obvykle neodliší sarkoidózu od ostatních granulomatóz nebo náhodně vzniklých granulomů [9]. Progredující postižení s obrazem ikteru či až selhávání jater jsou vzácností. Při biochemickém vyšetření se nachází mírná elevace jaterních testů, především alkalické fosfatázy, což bylo i v případě našeho pacienta [9].

Infliximab je monoklonální protilátka cílená proti volnému TNF- α i jeho transmembránové složce. TNF- α se pokládá za hlavní cytokin při tvorbě sarkoidních granulomů. Účinek léčby se dostaví nejdříve do několika týdnů až do 6 měsíců. Od r. 2001 bylo publikováno více než 10 klinických studií, testujících infliximab v terapii sarkoidózy. První randomizovanou studii provedli Baughman a spol. roku 2006 [10]. Studie zahrnovala 138 nemocných s histologicky verifikovanou sarkoidózou a typickým radiologickým nálezem, u kterých selhala terapie imunosupresivy a kortikoidy. Podáván byl infliximab 3 mg/kg nebo 5 mg/kg v intervalech 2, 6, 12, 18 a 24 týdnů. Pacienti byli sledováni 52 týdnů. Studie potvrdila již v 24. týdnu nárůst vitální kapacity o 2,5 %, zlepšení v 6-min. testu chůzí, zlepšení R-skóre (radiologický nález retikulonodulací) o 1 bod (cca 26 % snížení rozsahu retikulonodulací) a pokles sérové hladiny ACE [10]. Multicentrická studie z r. 2008, provedená Judsonem se souborem 138 pacientů s převážně extrapulmonální sarkoidózou (postižení horních dýchacích cest, kůže, jater, oka, GIT, nervového systému...), léčených rovněž infliximabem 3 mg/kg nebo 5 mg/kg po dobu 24 týdnů na základě skórovacího systému ePOST (extrapulmonary physician organ severity tool), popsala regresi postižení

jednotlivých orgánů, nejvíce v kostech, v kloubních spojeních, myokardu a v kůži [11].

Mezi nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky terapie infliximabem patří infekce, dekompenzace krevního tlaku, arytmie, vazospazmy, cefalea a vertigo. Dle studie Baughmana a spol. byla ve 2,5 % popsána infuzní reakce (nežádoucí účinek objevující se během infuze nebo během 1 hodiny po ukončení infuze) a pneumonie u 7 pacientů [10]. Práce, která by poukázala na souvislost anti-TNF terapie a manifestace TBC u sarkoidózy, zatím nebyla publikována. V retrospektivní studii Hostettlerové profitovalo z léčby infliximabem 88 % nemocných s chronickou sarkoidózou při dlouhodobém podávání s průměrem 29 měsíců. Vedlejší účinky byly přitom minimální [13].

Vyšší efekt biologické terapie byl popsán u pacientů s predominantně mimoplicním postižením u sarkoidózy a u pacientů s vyšší sérovou koncentrací CRP (≥ 8 mg/l) [14].

Účinky jednotlivých selektivních inhibitorů TNF- α nejsou totožné. Neúčinný se ukázal etanercept, naopak adalimumab může pomoci i při vzniku protilátek a neúčinnosti infliximabu. Infliximab je zatím nejúspěšnějším z této kategorie léků [12]. Přestože byly provedeny výše uvedené klinické studie a infliximab je podáván u řady chronických refrakterních forem sarkoidózy, není zatím schválen pro léčbu sarkoidózy úřady FDA (Food and Drug Administration) ani EMA (European Medicines Agency) a při snaze pomoci pacientům s vážným zdravotním postižením je potřeba žádat o mimořádnou úhradu.

ZÁVĚR

Popsaná kazuistika dokumentuje efektivitu a bezpečnost terapie refrakterní, progredující sarkoidózy infliximabem, který účinkuje jako selektivní inhibitor TNF- α a v léčbě sarkoidózy patří mezi léky 3. linie.

LITERATURA

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736–755.
2. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailović-Vučinić V et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2018; 51:1700991.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Eweiss NJ et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889.
4. Kolek V. Epidemiological study on sarcoidosis in Moravia and Silesia *Sarcoidosis*, 1994; 12:110–112.

5. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8:111–132.
6. Korsten P, Strohmayr K, Baughman et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: Proposal of a definition and Recommendation for the Diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med* 2016; 23:67–75.
7. Baughman RB, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Resp Med* 2015; 3:813–822.
8. Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, Ortego-Centeno N. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment for sarcoidosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(6):1305–1313.
9. Kolek V. Sarkoidóza – dosud nepoznaná I. *Interní medicína pro praxi. Interní Med* 2007; 9(6):276–279.
10. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:795–802.
11. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A et al. A double-blind, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201–208.
12. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J* 2008; 31: 1189–1196.
13. Hostettler KE, Studler U, Tamm M, Brutsche MH. Long-Term Treatment with Infliximab in Patients with Sarcoidosis. *Respiration* 2012; 83:218–224.
14. Sweiss NJ, Barnathan ES, Lo K, Judson MA et al. C-Reactive protein predicts response to infliximab in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27:49–56.

Došlo: 14. 3. 2019

Adresa:
MUDr. Lýdia Žarnayová
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: lydia.zarnayova@fnol.cz

Charakteristiky bronchiektázií u dospělých nemocných s cystickou fibrózou a jinými příčinami nemoci

P. Jakubec¹, D. Rozsivalová¹, J. Kufa¹, K. Langová²

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc;

²Ústav lékařské biofyziky LF UP Olomouc

SUMMARY

Characteristics of bronchiectasis in adult patients with cystic fibrosis and other etiologies

Bronchiectasis (BE) is irreversible dilatation of middle- and small-sized bronchi accompanied by chronic inflammation and fibrosis of the bronchial wall with secondary involvement of the surrounding lung tissue.

Patients and Methods: The sample comprised a total of 132 patients with bronchiectasis (other than related to bronchogenic carcinoma) monitored and treated at the Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc. Two basic groups were compared, 42 patients with cystic fibrosis (CF-BE group) and 90 patients with bronchiectasis of other etiologies (nonCF-BE group). The age range of patients was 24–95 years. In both groups, microbiological sputum culture results, BMI, FEV₁%, mean number of exacerbations requiring hospitalization per year (in three consecutive years) and associated or complicating diseases were evaluated. The data obtained were then statistically processed.

Results: Patients with CF-BE had a significantly higher incidence of *Staphylococcus aureus* and significantly fewer fungal agents in sputum compared to the nonCF-BE group. Moreover, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex were statistically insignificantly more frequently detected in the sputum of CF-BE patients. They also had a significantly lower mean BMI and statistically significantly more exacerbations requiring hospitalization. FEV₁% values were statistically insignificantly lower for the CF-BE group. As for comorbidities, patients with CF-BE had a significantly higher incidence of osteoporosis and a significantly lower incidence of hypertension, neurological diseases and anemia than those in the CF-BE group.

Conclusion: Comparison of selected parameters showed significant differences in the presence of microbial pathogens, nutritional status, number of severe exacerbations and the presence of comorbidities between CF-BE and nonCF-BE patients.

Keywords: bronchiectasis, microbial pathogen, body mass index, lung function, exacerbation, comorbidity

SOUHRN

Úvod: Bronchiektázie (BE) jsou ireverzibilní dilatace průdušek středního a malého průsvitu, provázené chronickým zánětem a fibrotizací bronchiální stěny se sekundárním postižením okolní plicní tkáně.

Soubor a metodika: V souboru jsou zastoupeni pacienti s bronchiektáziemi (mimo souvislost s bronchogenním karcinomem), sledovaní a léčeni na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc, celkem 132 osob. Porovnávány jsou dvě základní skupiny – pacienti s cystickou fibrózou (skupina CF-BE), celkem 42 osob, a pacienti s bronchiektáziemi jiné etiologie, celkem 90 osob (skupina nonCF-BE). Věkové rozmezí nemocných je 24–95 let. U obou skupin byly hodnoceny kultivační mikrobiologické nálezy ve sputu, BMI, FEV₁ %, průměrný počet exacerbací vyžadujících hospitalizaci v jednom roce (ve třech po sobě jdoucích letech) a přidružená či komplikující onemocnění. Získaná data pak byla statisticky zpracována.

Výsledky: Pacienti s CF-BE měli ve srovnání se skupinou nonCF-BE ve sputu signifikantně vyšší výskyt *Staphylococcus aureus* a signifikantně méně plísňových agens. Taktéž u nich byly ve sputu statisticky nevýznamně častěji nalezeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* a *Burkholderia cepacia* komplex. Nemocní s CF-BE měli signifikantně nižší průměrnou hodnotu BMI a statisticky významně více exacerbací vyžadujících hospitalizaci. Hodnoty FEV₁ % byly u skupiny CF-BE statisticky nevýznamně nižší. Při porovnání přidružených onemocnění měli pacienti s CF-BE proti skupině s nonCF-BE signifikantně vyšší výskyt osteoporózy a významně nižší výskyt hypertenze, neurologických onemocnění a anémie.

Závěr: Při srovnání vybraných parametrů bylo prokázáno, že mezi skupinami pacientů s CF-BE a pacientů s nonCF-BE existují významné rozdíly v zastoupení mikrobiálních patogenů, stavu výživy, počtu těžkých exacerbací a výskytu komorbidit.

Klíčová slova: bronchiektázie, mikrobiální patogen, body mass index, plicní funkce, exacerbace, komorbidita

ÚVOD

Bronchiektázie (BE) jsou ireverzibilní dilatace průdušek středního a malého průsvitu, provázené chronickou zánětlivou infiltrací stěny bronchů s její následnou fibrotizací a postižením okolního peribronchia [1].

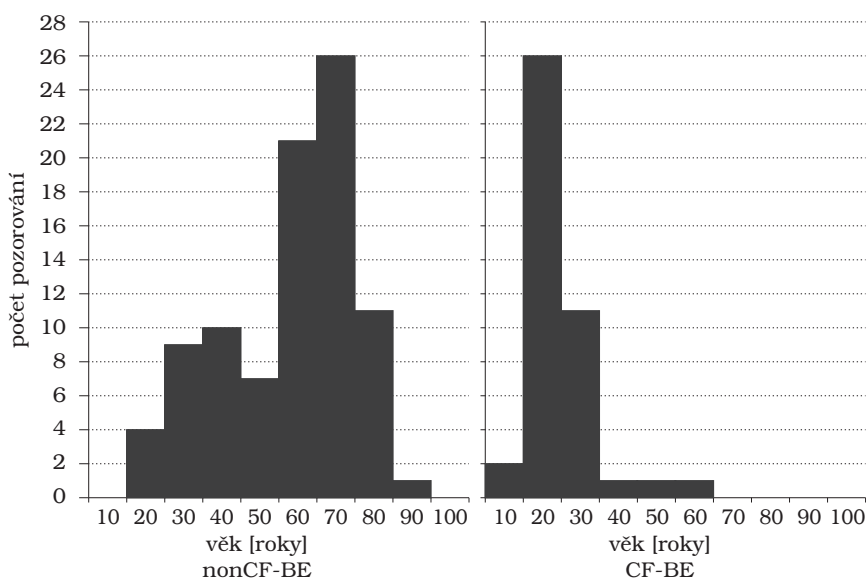
Jejich incidence má díky zlepšené diagnostice (zlatým standardem je HRCT plic) stoupající tendenci, ale aktuální výskyt není přesně znám, protože se stále jedná o poddiagnostikované onemocnění. Prevalence se odhaduje na asi 60/100 000 v běžné populaci [2]. BE se častěji vyskytují u žen. Studie ukázaly variabilitu u různých etnik a závislost na věku, kde platí přímá úměra, že u lidí starších 60 let je výskyt BE 8–10× vyšší než u osob mladších 40 let [3,4]. Dle recentních údajů se současná prevalence BE liší i dle regionů, např. v USA 52/100 000, ve Velké Británii 35,2/100 000 a oproti tomu v Indii 1 470/100 000. Jistě to tedy souvisí s úrovní poskytování zdravotní péče a možné lepší diagnostiky [5].

Základní klasifikace BE je založena na etiologii onemocnění. Rozděluje BE do skupin vrozených, získaných (při jiných primárních onemocněních) a idiopatických. Britská guidelines uvádějí, že 34 % pacientů s BE nemá významnou komorbiditu, u zbývajících části pacientů se procentuálně nejčastěji nalezne asthma bronchiale (42 %), CHOPN (36 %), HIV (7 %), revmatoidní artritida (6 %), jiné systémové onemocnění pojiva (5 %), nespecifické střevní záněty (3 %) a humorální deficit v 1 % případů [6]. Přesto i přes dnešní pokročilou diagnostiku zůstává u významného počtu BE etiologie nejasná, některé studie uvádějí 25–53 % případů BE [7,8,9]. Dalším dělením je asociace s cystickou fibrózou (CF-BE), nebo bez cystické fibrózy (nonCF-BE), protože BE u cystické fibrózy jsou zcela specificky vyhraněnou skupinou BE.

Klinický obraz BE je velmi variabilní a symptomy mohou být ovlivněny lokalizací a rozsahem změn. Zpočátku může onemocnění probíhat asymptomaticky,

časněji se projevují BE vrozené nebo u těžkých imunoabrací. Typické jsou recidivující respirační infekce. Základním příznakem je produktivní kašel, většinou velkého množství sputa různého charakteru, dominantně po ránu reagující na změnu polohy. Dalšími příznaky jsou hemoptýza, dušnost, celková slabost, nechutenství, hubnutí, anémie, u dětí poruchy vývoje. Komplikacemi mohou být recidivující pneumonie, pleuritidy, ale i jiné mimoplicní infekce (hovoří se o „bronchiální sepsi“) se systémovými projevy infekce. Neinfekčními komplikacemi jsou osteoporóza a deprese, případně malnutrice. U pokročilých stavů se objevuje respirační insuficience hypoxemická, v terminálních stádiích hyperkapnická, dále sekundární plicní hypertenze a pravostranné srdeční selhání. Typickou známkou choroby jsou exacerbace – tzn. skokové zhoršení klinického stavu nemocných, hlavně zapříčiněné akutní infekcí. Definice exacerbace není dosud ujednocena, ale nejčastěji se označuje jako přítomnost alespoň 4 z následujících kritérií: zvýšená produkce sputa (oproti chronické expektoraci), zhoršení dušnosti, febrilie, intenzivnější pískoty na hrudi, snížení tolerance námahy, zvýšená únava, zhoršení plicních funkcí, radiologické známky infekce [10]. Řada bronchiektázií ale může

Histogram věku



Tabulka 1: Porovnání souborů dle věku

	Soubor										p
	nonCF-BE (n = 89)					CF-BE (n = 42)					
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD	
Věk	69,0	25	93	63,1	16,9	27,5	20	63	29,8	9,2	< 0,0001

mít asymptomatický klinický průběh a může být zjištěna náhodně.

Na možnost nonCF-BE bychom měli myslet u nekuřáků s dlouhodobým produktivním kašlem, dále u pacientů s recidivujícími záněty dýchacích cest, hemoptýzou nejasné etiologie a s kultivačním nálezem *Pseudomonas aeruginosa* ve sputu [11].

V publikaci zpracováváme vlastní soubor nemocných s přihlédnutím k etiologii BE, laboratorním a klinickým parametrům.

SOUBOR A METODIKA

Do souboru byli zařazeni všichni pacienti s bronchiektáziemi (s diagnózou cystické fibrózy, nebo v rámci jiného onemocnění mimo bronchogenního karcinomu) sledovaní a léčeni na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc v období 36 měsíců v letech 2016–2018. Pacienti s CF byli označeni jako skupina CF-BE pacientů, pacienti s jinými diagnózami než CF byli označeni jako skupina nonCF-BE pacienti.

U všech vyšetřovaných osob byly hodnoceny kulturní mikrobiologické nálezy ve sputu, body mass index (BMI), usilovně vydechnutý objem za první sekundu (FEV₁, % náležitě hodnoty) vzhledem k náležitým hodnotám, průměrný počet exacerbací vyžadujících hospitalizaci v jednom roce, a to ve třech po sobě jdoucích letech, a přidružená či komplikující onemocnění: osteoporóza, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, endokrinní onemocnění, diabetes mellitus, neurologická onemocnění, onemocnění ledvin, anémie, malignity (mimo primárně plicní).

Výsledky pak byly statisticky zpracovány. Kvalitativní data byla popsána pomocí absolutních a relativních četností (procent). Porovnání skupin bylo provedeno pomocí Fisherova přesného testu. Rozložení kvantitativních dat bylo testováno Shapiro-Wilkovými testy normality. Bylo ukázáno, že BMI a FEV₁ % mají normální distribuci. Tato data jsou prezentována pomocí průměru a směrodatné odchylky. Rozdíly mezi skupinami byly ověřeny dvouvýběrovým t-testem. Veličina Exahosp neměla normální distribuci. Tato veličina byla vyjádřena

pomocí mediánu, minimální a maximální hodnoty. Rozdíl mezi skupinami byl testován na základě Mann-Whitneyho *U*-testu. Všechny testy byly provedeny na hladině statistické významnosti 0,05. Signifikance nižší než 0,05 byly zvýrazněny červeně a rozdíly mezi skupinami v těchto případech považujeme za statisticky významné. Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics 23.

VÝSLEDKY

Celkem bylo sledováno 132 pacientů, z toho 90 osob ve skupině nonCF-BE pacientů a 42 osob ve skupině CF-BE pacientů. Věkové rozmezí ve skupině nonCF-BE pacientů bylo 24–95 let, dle pohlaví bylo 58 žen a 32 mužů. Věkové rozmezí ve skupině CF-BE pacientů bylo 19–61 let, z toho 19 žen a 23 mužů.

Porovnání souborů dle věku zobrazuje tabulka 1. Shapiro-Wilkovým testem normality bylo prokázáno, že věk nemá normální distribuci, proto byly podsoubory porovnány neparametrickým Mann-Whitneyovým *U*-testem. Tento test prokázal, že pacienti v souboru CF-BE jsou významně mladší, $p < 0,0001$. Distribuce je ukázána histogramem věku. Chí-kvadrát testem byl prokázán i statisticky významný rozdíl v pohlaví. Ve skupině nonCF-BE je významně více žen (66 %) než v souboru CF-BE (45 % žen), $p = 0,022$, viz tabulka 2. Ve skupině nonCF-BE pacientů šlo etiologicky v 6 případech o vrozené bronchiektázie (primární ciliární dyskineze, primární imunodeficity), v 81 případech o bronchiektázie získané (postinfekční, CHOPN, AB, IPP, GERD, kolagenózy), ve 3 případech se nepodařilo zjistit etiologii bronchiektázií a byly označeny jako idiopatické. Výskyt mikrobiálních patogenů ve sputu u pacientů obou skupin je zobrazen v tabulce 3. Nejčastěji byly nalezeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* sp., ale byly zjištěny některé významné rozdíly v zastoupení jednotlivých patogenů mezi oběma skupinami. V tabulce 4 jsou uvedeny hodnoty nutriční – body mass indexu, ventilačních funkcí – procentuální hodnoty vzduchu vydechnutého v první vteřině usilovného výdechu (FEV₁ %) a průměrný počet exacerbací vyžadujících hospitalizaci v jednom roce. Výskyt komorbidit u obou skupin pacientů je uveden v tabulce 5.

Tabulka 2: Porovnání souborů dle pohlaví

p = 0,022			Pohlaví		
			M	Ž	Total
Soubor	nonCF-BE	Count %	30 33,7 %	59 66,3 %	89 100,0 %
	CF-BE	Count %	23 54,8 %	19 45,2 %	42 100,0 %
Total		Count %	53 40,5 %	78 59,5 %	131 100,0 %

DISKUZE

Ve sputu pacientů s nonCF-BE nacházíme nejčastěji bakterie *Haemophilus influenzae*, *Pseu-*

Tabulka 3: Mikrobiální patogeny ve sputu pacientů s BE

Mikrobiální patogeny	Soubor				p
	nonCF-BE (n = 90)		CF-BE (n = 42)		
	Počet	%	Počet	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	23 %	26	62 %	< 0,0001a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41	46 %	26	62 %	0,094a
<i>Haemophilus influenzae</i>	22	24 %	7	17 %	0,372a
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	6 %	1	2 %	0,664a
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9	10 %	7	17 %	0,390a
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	2 %	1	2 %	1,000a
<i>Achromobacter</i> sp.	3	3 %	1	2 %	1,000a
<i>Burkholderia cepacia</i> komplex	6	7 %	5	12 %	0,326a
<i>Enterococcus</i> sp.	5	6 %	3	7 %	0,318a
<i>Escherichia coli</i>	7	8 %	1	2 %	0,537a
<i>Streptococcus</i> sp.	26	29 %	15	42 %	0,098a
plísně	14	16 %	3	7 %	0,005a

Pozn.: U CF jen *Streptococcus* skupiny *milleri*

domonas aeruginosa, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Netuberkulózní mykobakteria nacházíme až u okolo 10 % pacientů s nonCF-BE [12]. Méně často jsou nalezeny enterobakterie, meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a mykotické patogeny – *Aspergillus* sp. U exacerbací jsou často detekovány virové patogeny, které by mohly být spouštěčem exacerbací. Nejčastěji jsou nacházeny coronavirus, rhinovirus a virus chřipky A/B [13].

U cystické fibrózy dominují v dětském věku hlavně bakterie *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus* (kterým je kolonizováno přes 70 % pacientů), u adolescentů a dospělých se do popředí dostává *Pseudomonas aeruginosa*, která postihuje 1/2 až 2/3 pacientů s CF. Pro CF je typickou bakterií *Burkholderia cepacia* komplex, jejíž výskyt ale naštěstí klesá, naopak stoupá četnost meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus*. Dalšími častými bakteriálními patogeny u CF jsou *Stenotrophomonas maltophilia* a *Achromobacter xylosoxidans*. Vysoký je u CF výskyt atypických mykobakterií (zvláště *Mycobacterium avium* komplex a *Mycobacterium abscessus*), které postihují 10 až 20 % pacientů s CF.

V našem souboru měly osoby ze skupiny CF-BE pacientů ve srovnání se skupinou nonCF-BE ve sputu signifikantně vyšší výskyt *Staphylococcus aureus* (62 % vs. 23 %, $p < 0,0001$), což odpovídá datům známým z literatury. Taktéž u nich byla ve sputu častěji nalezena, ale ne statisticky významně, *Pseudomonas aeruginosa* (62 % vs. 42 %, $p = 0,094$), která je typickým patogenem jak pro pacienty

s CF-BE, tak pro pacienty s nonCF-BE, kde je druhým nejčastěji nalézaným patogenem. *Haemophilus influenzae* byl detekován častěji u skupiny nonCF-BE, ale rozdíl oproti skupině CF-BE nebyl nijak výrazný (17 % vs. 24 %, $p = 0,372$). Překvapivě častěji byl u skupiny CF-BE nalezen *Streptococcus* sp. (42 % vs. 29 %, $p = 0,098$), ale jednalo se pouze o kmeny *Streptococcus* skupiny *milleri* (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*). *Stenotrophomonas maltophilia* byly nepřekvapivě častější ve skupině CF-BE (17 % vs. 10 %, $p = 0,390$) a *Burkholderia cepacia* komplex (12 % vs. 7 %, $p = 0,326$). Naopak překvapením bylo výraznější zastoupení mykotických agens ve skupině nonCF-BE (7 % vs. 16 %, $p = 0,005$). Nález *Burkholderia cepacia* komplex u pacientů s nonCF-BE si vysvětlujeme epidemickým kmenem v našem zařízení (ve všech případech šlo o *Burkholderia cepacia* genomvar II multivirans, což potvrdila i genetická analýza bakterie). V jiných studiích je totiž tato bakterie nalezena výjimečně, či se vůbec neobjeví [14]. Netuberkulózní mykobakteria se vyskytla u 4 pacientů s CF-BE (dva muži ve věku 21 a 22 let a dvě ženy ve věku 24 a 31 let). Ve třech případech šlo o *Mycobacterium avium*, v jednom případě o *Mycobacterium abscessus*. U pacientů s nonCF-BE se netuberkulózní mykobakteria našla u 6 pacientů (jeden muž ve věku 72 let a pět žen ve věku 67, 71, 73, 78 a 84 let), ve všech případech se jednalo o *Mycobacterium avium*.

Malnutrice bývá častým nálezem u řady pacientů s BE různé etiologie, ale u pacientů s CF bývá

Tabulka 4: BMI, FEV₁ % a počet exacerbací u pacientů s BE

	nonCF-BE (n = 88)	CF-BE (n = 42)	p
BMI*	21,9 ± 4,3	19,8 ± 2,9	0,001^b
FEV ₁ (%)*	69,0 ± 25,7	63,5 ± 25,7	0,260 ^b
Medián počtu exacerbací**	1 (0–6)	2 (0,66–6)	0,0001^c

*průměr ± SD; **medián (min-max); ^bdvouvýběrový *t*-test; ^cMann-Whitney *U*-test

BMI – body mass index (BMI)

FEV₁ % – procentuální hodnota vzduchu vydechnutého v první vteřině usilovného výdechu

Exahosp – průměrný počet exacerbací vyžadujících hospitalizaci v jednom roce

Tabulka 5: komorbidity u pacientů s BE

	Soubor				p
	nonCF-BE (n = 90)		CF-BE (n = 42)		
	Počet	%	Počet	%	
Osteoporóza	33	37 %	24	57 %	0,038^a
Hypertenze	25	28 %	0	0 %	< 0,0001^a
Ischemická choroba srdeční	4	4 %	0	0 %	0,306 ^a
Endokrinní onemocnění	12	13 %	3	7 %	0,386 ^a
Malignity	4	4 %	0	0 %	0,306 ^a
Neurologická onemocnění	16	18 %	1	2 %	0,012^a
Diabetes mellitus	17	19 %	10	24 %	0,499 ^a
Onemocnění ledvin	11	12 %	1	2 %	0,102 ^a
Anémie	13	14 %	1	2 %	0,037^a

^aFisherův přesný test

častější kvůli kombinaci mnoha různých faktorů, ke kterým patří energetické ztráty, zvýšená energetická potřeba a neadekvátní energetický příjem. Příčinami jsou malabsorpce, maldigesce při exokrinní pankreatické insuficienci, gastroezofageální reflux, postižení střev, střevní dysmikrobie, porušený metabolismus glukózy, poruchou jaterních funkcí patologický metabolismus žlučových kyselin, chronický bronchopulmonální zánět a chronická infekce, která dokáže navodit cytokiny indukovaný katabolismus. I v našem souboru měli pacienti s CF-BE proti osobám s nonCF-BE signifikantně nižší průměrnou hodnotu BMI (19,8 ± 2,9 vs. 21,9 ± 4,3, *p* = 0,001).

Exacerbace u CF pacientů mohou být lehké, léčitelné ambulantně, nebo těžké, vyžadující hospitalizaci. Je popisováno, že 34,9 % pacientů s CF prodělá za rok minimálně jednu těžkou exacerbaci, která vyžaduje intravenózní antibiotika [15].

V našem souboru měli pacienti s CF-BE v průměru dokonce dvě takové těžké exacerbace a ve srovnání se skupinou nonCF-BE měli statisticky významně více exacerbací vyžadujících hospitalizaci (2 / 0,66–6/ vs. 1 / 0–6/, *p* = 0,0001).

Taktéž měli pacienti s CF-BE nižší, ale nikoliv statisticky významně, hodnoty FEV₁ % (63,5 ± 25,7 vs. 69,0 ± 25,7, *p* = 0,260). Příčinou je nejspíše pokročilé, těžší stadium onemocnění.

Postižení kostí u pacientů s CF je označováno jako CF-related bone disease (CFBD). Denzitometricky je popisováno u 30 % všech pacientů s CF a až u 75 % dospělých [16,17]. Příčinami jsou prozánětlivá cytokinová aktivita, vedoucí ke zvýšené kostní resorpci bez kompenzačního zvýšení kostní novotvorby, malnutrice s deficitem vápníku, vitamínů D a K, těžké plicní postižení, chronická respirační acidóza, ale i další faktory. I v našem souboru měli pacienti s CF-BE oproti skupině osob

s nonCF-BE signifikantně vyšší výskyt osteoporózy (57 % vs. 37 %, $p = 0,038$). Naproti tomu měli pacienti s CF-BE významně nižší výskyt HN (0 % vs. 28 %, $p < 0,0001$), nejspíše kvůli nižšímu věku nemocných, dále i neurologických onemocnění (2 % vs. 18 %, $p = 0,012$), která nejsou pro osoby s CF specifická, a byla u nich i méně častá anémie (2 % vs. 14 %, $p = 0,037$).

ZÁVĚR

Při srovnání vybraných parametrů bylo prokázáno, že mezi skupinami pacientů s CF-BE a pacientů s nonCF-BE existují významné rozdíly. Pacienti s CF-BE měli ve srovnání se skupinou nonCF-BE ve sputu signifikantně vyšší výskyt *Staphylococcus aureus* a signifikantně méně plísňových agens. Taktéž u nich byly ve sputu statisticky nevýznamně častěji nalezeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* a *Burkholderia cepacia* komplex. Nemocní s CF-BE měli signifikantně nižší průměrnou hodnotu BMI a statisticky významně více exacerbací vyžadujících hospitalizaci. Hodnoty FEV₁ % byly u skupiny CF-BE statisticky nevýznamně nižší. Při porovnání přidružených onemocnění měli pacienti s CF-BE proti skupině s nonCF-BE signifikantně vyšší výskyt osteoporózy a významně nižší výskyt hypertenze, neurologických onemocnění a anémie.

LITERATURA

- Katzenstein AL. Nonspecific inflammatory and destructive disease. In: Katzenstein AL, ed. Katzenstein and Askins's Surgical Pathology of Non-Neoplastic lung disease. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997; pp. 422-425.
- Kolek V, Kašák V, Vašáková M. Pneumologie. Maxdorf 2014.
- Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T et al. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. Respir Med 1997; 91:395-398.
- Weycker D, Edelsberg J, Oster G et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 2005; 12:205-209.
- Wilson R. The Past – The Renaissance of Bronchiectasis. In: 1st World Bronchiectasis Conference Joining forces for a breakthrough in bronchiectasis, Abstract book, Hannover, Germany, July 07-09 2016, available: http://world-bronchiectasis-conference.com/fileadmin/user_upload/05_presse/2016/Abstract_Book_WBC_2016-07-07-09.pdf, navštíveno: 10. 10. 2016
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax 2019; 74 (Suppl 1):1-69.
- Li AM, Sonnappa S, Lex C et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? Eur Respir J 2005; 26:8-14.
- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. Respir Med 2007; 101: 1163-1170.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1277-1284.
- Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis—diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(48):809-815.
- Antušová Z, Fila L, Herout V, Kočová E, Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Non-CF bronchiectázie dospělých: stručný přehled pro praxi. Dokument Sekce chorob s bronchiální obstrukcí České pneumologické a ftizeologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Vnitř Lék 2017; 63(11):821-833.
- Chu H, Zhao L, Xiao H, Zhang Z, Zhang J, Gui T, Gong S, Xu L, Sun X. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a meta-analysis. Arch Med Sci 2014; 10:661-668.
- Gao YH, Guan WJ, Xu G, Lin ZY, Tang Y, Lin ZM, Gao Y, Li HM, Zhong NS, Zhang GJ et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. Chest 2015; 147:1635-1643.
- Dimakou K, Triantafyllidou C, Toumbis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiological approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. Respir Med 2016; 116:1-7.
- Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation patient registry. In: 2015 Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2016.
- Grey V, Atkinson S, Drury D et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. Pediatrics 2008; 122:1014-1020.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:188-196.

Došlo: 7. 11. 2018

Adresa:

MUDr. Petr Jakubec

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy

FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

Česká republika

e-mail: jakubecp@fnol.cz

New biomarkers, molecules and therapeutic sequences for non-small cell lung carcinoma in the era of precision medicine

(9.–10. 5. 2019, Institut du Cerveau et de La Moelle Épineière, Paris, France)

M. Drösslerová

Pneumologická klinika, I. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

V pořadí již druhý výzkumný European Respiratory Society (ERS) seminář se zaměřením na nové biomarkery, molekuly a terapeutické postupy v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) se konal letos v květnu v Paříži. Byl určen pro malou skupinu posluchačů, která se skládala především z mladých, vědecky zaměřených lékařů různých specializací (patologové, onkologové, pneumologové) s oblastí zájmu o NSCLC. Na semináři byla do hloubky probrána aktuální vědecká témata, nedávno publikované práce a právě probíhající výzkum, s cílem přiblížit nové inovativní postupy v oblasti NSCLC. Účast na ERS semináři sponzorovala ERS, cestovní náklady byly pokryty díky ČPFS.

Výzkumný ERS seminář se zabýval aktuální problematikou diagnostiky a terapie v oblasti NSCLC. Mezi přednášejícími se zajímavými tématy byli: Joanna Chorostowska (National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases Warsaw, Poland, téma: What are the main mechanisms of oncogenic addiction?), Marina Garassino (Medical Oncology Department Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy, téma: Are KRAS mutations druggable?), Joachim Aerts (Department of Pulmonary Medicine, Erasmus Medical Center Rotterdam, Erasmus MC Cancer Institute, The Netherlands, téma: How does the cancer immunity circle, operate or dysoperate?), Patrick Pauwels (Pathology Department, University Hospital of Antwerp, Antwerp, Belgium, téma: Molecular diagnosis for oncogenic addictions), Jacques Cadranel (Service de Pneumologie Hôpital Tenon, Sorbonne Université Paris, France, téma: Therapeutic strategy for EGFR driven NSCLC), Thierry Berghmans (Thoracic Oncology Unit Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles,

Belgium, téma: From anti-PD1/L1 inhibitors to new immunotherapies) a další.

V tomto článku nelze popsat obsah všech přednášek, proto se budu věnovat té, která mne zaujala nejvíce. Byla to lekce od Marina Garassino s názvem: “Are KRAS mutations druggable?”.

KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) je nejčastěji se vyskytující onkogen v NSCLC. Jeho mutace se vyskytují u 20–25 % plicních adenokarcinomů v rozvinutých zemích, v Asii zhruba v 10–15 %. Na rozdíl od jiných plicních karcinomů, s řídicími mutacemi vyskytujícími se u nekuřáků nebo mírných kuřáků, KRAS mutace bývají nalézány většinou u kuřáků. Onkogen KRAS je součástí RAS genové rodiny. Kóduje protein K-Ras, který je navázaný na buněčnou membránu a má GTP-ázovou aktivitu (tj. konvertuje GTP na GDP, K-Ras protein je inaktivní, když konvertuje GTP na GDP, pokud je navázan na GDP, tak nepřenáší signály do buněčného jádra). Funkcí proteinu K-Ras je přenos nadřazené (upstream) signalizace z receptorů na cytoplazmatické membráně buňky (př. EGFR, FGFR) na podřazenou (downstream) signalizační dráhu směrem k buněčnému jádru. To v konečném důsledku vede ke změně aktivační dráhy a odlišnému buněčnému přežití, jako je RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR, RALGDS-RA. Konstitutivně aktivované RAS onkoproteiny mohou tuto kaskádu dějů spustit také bez extracelulárních signálů, výsledkem bude opět abnormální buněčná proliferace a abnormální přežití buňky.

KRAS mutované NSCLC musíme vnímat jako heterogenní onemocnění, protože existují různé KRAS subtypy, mutace a komutace. Komutace se dokonce vyskytují v 30 % případů. Nejčastější genetické komutace jsou: STK11 komutace (KL podskupina), TP53 komutace (KP podskupina)

a CDKN2A/B inaktivace spolu s nízkou TTF-1 expresí (KC podskupina). Každá komutace způsobuje jiné biologické chování nádoru, jeho odlišnou odpověď na léčbu, například na imunoterapii. Z těchto důvodů nepatří KRAS mezi klasické řídicí mutace.

V léčbě KRAS mutovaného NSCLC se zkoušely různé strategie. Vzhledem k nanomolární afinitě K-Ras ve vázání GTP je nutno vynalézt silnější inhibitor, než jsou tradiční tyrosin kinázové inhibitory. Navíc má K-Ras protein hladký povrch jen s několika potenciálními vazebnými místy. Proto se terapeutické přístupy po mnoho let soustředily na inhibitory podřazené (downstream) signalizace.

Navzdory slibným výsledkům studie fáze II, kombinace docetaxelu a MEK inhibitoru selumetinibu selhala, protože nedošlo k významnému prodloužení přežití nebo léčebné odpovědi ve fázi III SELECT-1 studie (NCT01933932) u jednou linií předlěčeného pokročilého KRAS mutovaného NSCLC. Stejně tak selhala fáze II studie (NCT01362296), srovnávající ve druhé linii docetaxel versus trametinib.

Preklinický výzkum poukazyval na potenciální účinnost farnesyl-transferase inhibitorů (fungují na principu přerušení farnesylyace Ras proteinu). Nicméně klinické studie opět selhaly a myšlenka použití farnesyl-transferase inhibitorů byla opuštěna. Alternativou by se mohly zdát geranyl-geranylation inhibitory, tj. inhibitory aktivace onkogenního KRAS.

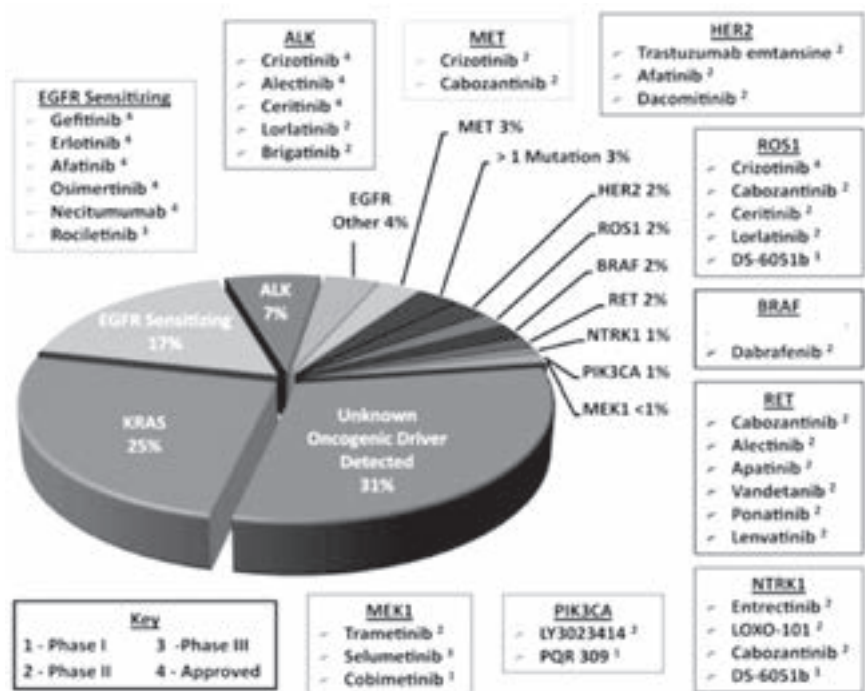
Dále probíhala studie fáze III Juniper (NCT02152631), hodnotící abemaciclib (CDK4 a CDK6 inhibitor) v léčbě pokročilého KRAS mutovaného NSCLC. Primárním cílem bylo prodloužení celkového přežití, kterého nebylo dosaženo.

Dosud tedy nebyla nalezena žádná cílená terapie KRAS mutovaného NSCLC. Vzhledem k silné asociaci KRAS mutovaného NSCLC s kouřením se jako další léčebný přístup nabízí imunoterapie. PD-L1 exprese je signifikantně zvýšena v KRAS mutovaných NSCLC ve srovnání s NSCLC bez KRAS mutací. Medián mutační nálože (TMB) je vyšší v KRAS mutovaných NSCLC než u plicních adenokarcinomů celkově. Navzdory asociaci KRAS NSCLC s kouřením, je okamžitý dopad KRAS mutací na účinnost imunoterapie u plicních adenokarcinomů stále diskutován. Nicméně koexistence vysoké exprese PD-L1 a KRAS mutace může být spojena se zlepšeným celkovým přeži-

tím při použití inhibitorů kontrolních bodů imunitních reakcí. Při zvažování imunoterapie nesmí být na KRAS- mutované NSCLC pohlíženo jako na uniformní skupinu. Inaktivace STK11 (nebo jeho proteinového produktu LKB1) bývá spojována se "studným" imunitním nádorovým mikroprostředím ("studené" neboli "cold" imunitní nádorové mikroprostředí je takové, ve kterém je nádor málo infiltrován imunitními buňkami, míra léčebné odpovědi na imunoterapii bude tak nižší). Tudíž koexistence STK11 alterace v KRAS mutovaném plicním adenokarcinomu u pacientů léčených PD-L1 inhibitory koreluje s nižší četností léčebných odpovědí, kratším přežitím bez progresu a kratším celkovým přežitím. Na druhou stranu, KP podskupina je charakterizována zánětlivou odpovědí, expresí PD-L1 a mohla by být vhodná k použití inhibitorů kontrolních bodů imunitních reakcí. Imunoterapie se tedy zatím jeví jako nejvíce slibný přístup v léčbě některých KRAS mutovaných NSCLC.

Po absolvování semináře mohou říci, že se jednalo o mimořádně přínosnou akci, která účastníkům poskytla rozšíření znalostí, ucelení postupů v léčbě a inspiraci v dalším výzkumu NSCLC. Komorní charakter umožňoval bezprostřední komunikaci s přednášejícími. Zájemcům s vědeckým zaměře-

Obrázek 1: Frekvence mutací u plicního adenokarcinomu a současná vyvinutá cílená terapie



ním na NSCLC lze tento výzkumný seminář jen doporučit.

LITERATURA

1. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer* 2018; 124:53–64.
2. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine* 2019; 41: 711–716.
3. Lindsay CR, Jamal-Hanjani M, Forster M, Blackhall F. KRAS: Reasons for optimism in lung cancer. *Eur J Cancer* 2018; 99:20–27.
4. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8(7):822–835.
5. Skoulidis F, Byers LA, Diao L et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS- β mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov* 2015; 5:860–877.
6. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(18):1844–1853.
7. Remon J, Hendriks LE, Cabrera C, Reguart N, Besse B. Immunotherapy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancers: Is the time ripe for a change? *Cancer Treat Rev* 2018; 71:47–58.