

Klinické zkušenosti s léčbou erlotinibem u nemocných s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem

Marcela Tomíšková¹, Jana Skříčková¹, Michal Štícha²

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici v Brně, Bohunicích

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Erlotinib patří v současnosti k perorálním nízkomolekulárním inhibitorům tyrozinkinázové aktivity, který je v České republice již několik let používán v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu (NSCLC) napříč všemi liniemi. Kromě teoretických poznatků týkajících se mechanismu účinku jednoho z léků cílené biologické léčby se autoři zabývají vlastními klinickými zkušenostmi v léčbě 170 nemocných s pokročilým NSCLC léčených erlotinibem, na naší klinice od r. 2005, a srovnávají své výsledky s výsledky jiných onkologických center tak, jak byla data o těchto nemocných shromažďována a zpracována v rámci registru Tarceva.

Klíčová slova: erlotinib, cílená biologická léčba, pokročilý nemalobuněčný bronchogenní karcinom, receptor pro epidermální růstový faktor.

Clinical experience with erlotinib treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer

Erlotinib is one of the peroral low molecular-weight tyrosine-kinase inhibitors used in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Czech Republic. In addition to theoretic data about its mechanism and characteristic we concern with group of 170 patients with advanced NSCLC treated with erlotinib from the year 2005 in our department. We compare our knowledges and results of treatment with statistical data published from another oncological center from Czech Republic within the framework of Tarceva Register.

Key words: erlotinib, cell targeted therapy, advanced non-small cell lung cancer, Epidermal Growth Factor Receptor.

Onkologie 2010; 4(4): 270–276

Úvod

Zhoubný nádor (ZN) plic je malignita s nejvyšší mortalitou u nás i ve světě. Celosvětově na toto onemocnění umírá ročně přes 1 milion lidí. Česká republika patří v současnosti ve srovnání s ostatními evropskými zeměmi mezi státy s nejvyšší incidencí a mortalitou na ZN plic.

Karcinom plic je závažným zdravotnickým a sociálním problémem právě pro svoji vysokou incidenci a mortalitu. Prognóza a délka přežívání je vedle jiných faktorů dána zejména rozsahem onemocnění v době diagnózy. Pouze 15–20 % nemocných má v době stanovení diagnózy potenciálně kurabilní onemocnění.

Prognóza nemocných s inoperabilním lokoregionálně pokročilým a/nebo generalizovaným onemocněním je nepříznivá, a to i přes pokroky, kterých bylo v posledních 20 letech dosaženo v oblasti konvenční chemoterapie a radioterapie (1, 2, 3).

Medián přežívání nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem plic (NSCLC) v klinickém stadiu IIIB a IV nepřesahuje obvykle 9–10 měsíců.

V případě dobrého stavu výkonnosti (PS 0,1) je u nemocných s pokročilým NSCLC základem léčby systémová chemoterapie v dvojkombinaci

platinového derivátu a cytostatika III. generace (vinorelbin, gemcitabin, paclitaxel, docetaxel).

Léčebné výsledky posledních let ukazují, že možnosti konvenční léčby jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by přidání další kombinace cytostatik mohlo zásadně prodloužit život nemocných s inoperabilním nemalobuněčným bronchogenním karcinomem (4).

Nemalobuněčný karcinom a cílená biologická léčba

V posledních desetiletích došlo k prudkému rozvoji molekulární biologie a s tím i prohloubení a rozšíření poznatků regulačních pochodů fyziologických i maligních buněk. Rozpoznání rozdílů mezi nádorovými a normálními buňkami vyprovokovalo úsilí vědců k nalezení takových léků, které by působily cíleně na nádorovou buňku. U konvenční léčby cytostatiky jsou necíleně poškozovány nukleové kyseliny nádorových, ale i rychle se množících zdravých buněk lidského organismu. Nový typ tzv. cílené biologické léčby (cell targeted therapy) si klade za cíl zasáhnout přímo a cíleně do klíčových procesů, které dominantně poškozují buňku nádorovou s minimálním ovlivněním buňky normální (5, 6, 7).

Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho postavení v léčbě nemalobuněčného karcinomu

Jedna skupina cílené biologické léčby je tvořena látkami s nevelkou molekulovou hmotností (tzv. small drugs), které dokáží zablokovat aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu. K ní patří inhibitor tyrozinkinázové aktivity receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). EGFR je protein, který zasahuje do řady klíčových procesů buňky. Podílí se na ochraně buňky před apoptózou, na stimulaci proliferace, dále na angiogenezi, buněčné diferenciaci a migraci. EGFR je na membráně nádorových buněk zvýšeně exprimován.

Látky, které blokují tyrozinkinázovou aktivitu EGFR, se váží na vazebné místo na intracelulární doménu receptoru pro epidermální růstový faktor. To vede k zablokování procesu přenosu signálu do nitra buňky a do buněčného jádra a k inhibici proliferace, migrace, adheze, invaze, angiogeneze nádorových buněk a ke ztrátě ochrany před jejich apoptózou (5, 6, 7).

Erlotinib – klinické a farmakokinetické údaje

Erlotinib je nízkomolekulární, synteticky připravený anilinochinazolinový derivát, který působí

jako inhibitor tyrozinkinázové domény receptoru pro lidský epidermální růstový faktor (HER1/EGFR). V rozsáhlé randomizované, dvojité zaslepené placebo kontrolované klinické studii fáze III (BR.21) u nemocných s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem po selhání standardní léčby bylo prokázáno statisticky významné prodloužení přežívání, snížení míry rizika úmrtí a současně zlepšení kvality života (8, 9).

Jedná se o perorální lékovou formu, která se užívá v jednotné dávce 150 mg jednou denně ráno nalačno. Po perorálním užití jsou maximální hladiny erlotinibu dosahovány přibližně po 4 hodinách. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Erlotinib se váže na plazmatický albumin a alfa 1 kyselý glykoprotein (AAG). U lidí je metabolizován v játrech pomocí jaterních cytochromů, zejména CYP3A4 a v menší míře také CYP1A2, CYP 1A1, CYP1B1.

Proto je nutné zvažovat možné lékové interakce s léky, které jsou inhibitory či induktory těchto cytochromů.

V klinické praxi je např. důležitá častější kontrola hodnot INR a PT při současné léčbě Warfarinem. Léky ovlivňující pH horní části gastrointestinálního traktu jako antacida, inhibitory protonové pumpy mohou změnit solubilitu erlotinibu a jeho biologickou dostupnost.

Erlotinib je vylučován ve formě metabolitů stolicí více jak v 90 %, v ledvinách se eliminuje pouze 9 % z perorálně podané dávky.

Nebyl zaznamenán žádný statisticky významný vztah mezi předpokládanou clearance erlotinibu a věkem, hmotností, pohlavím, etnicitou příslušností pacienta. S farmakokinetikou erlotinibu koreluje celková koncentrace bilirubinu v séru pacienta, AAG a kouření v době léčby. U kuřáků byla zjištěna vyšší clearance erlotinibu, proto je doporučeno pacientům v době užívání erlotinibu nekouřit, neboť může dojít ke snížení jeho plazmatických hladin. Erlotinib je převážně zpracováván v játrech, ale v současnosti nejsou k dispozici data o vlivu jaterní dysfunkce a nebo jaterních metastáz na farmakokinetiku erlotinibu. Co se týče vylučování erlotinibu ledvinami, nebyl prokázán statistický významný vztah mezi clearance erlotinibu a clearance kreatininu.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě erlotinibem je kožní vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Tyto příznaky byly většinou mírné, jen u 9 %, resp. 6 % nemocných dosáhly stupně závažnosti 3 a 4. Přerušení léčby bylo pro nežádoucí účinky nutné u 1 % nemocných. Snížení dávky pro vyrážku a nebo průjem bylo nutné u 6 %, resp. 1 % nemocných. Případy intersticiálního plicního procesu včetně fatálních případů byly ojediněle popsány u ne-

mocných užívajících erlotinib. Proto v případě nových a nebo nevysvětlitelných plicních příznaků, jako jsou dušnost, kašel, horečka, by měla být léčba erlotinibem přerušena až do vyhodnocení diagnózy. V případě potvrzení příčinné souvislosti mezi vznikem intersticiálního plicního poškození a léčbou erlotinibem musí být léčba erlotinibem ukončena. Dalšími méně častými nežádoucími účinky jsou kožní infekce, stomatitida, oční poškození (konjunktivitida, keratokonjunktivitida), svědění kůže, suchost, nauzea, zvracení.

Při závažných nežádoucích účincích může být léčba erlotinibem přechodně přerušena nebo dávka snížena o 50 mg bez prokázání významného vlivu na účinnost léčby (6, 7, 10, 11).

Pro léčbu nemalobuněčného pokročilého bronchogenního karcinomu jsou v České republice schváleny dva inhibitory tyrozinkinázové aktivity. Gefitinib (Iressa®) je indikován v léčbě pouze u nemocných s prokázanou mutací EGFR napříč všemi liniemi. Erlotinib je schválen pro II. a III. linii u všech nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem po selhání předchozí léčby.

Klinické zkušenosti s léčbou erlotinibem na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici Brno, Bohunice

Erlotinib je v České republice schválen pro léčbu pokročilého nemalobuněčného karcinomu od konce r. 2005. Původně byl tento lék podáván nemocným jen na některých pracovištích v ČR v rámci pilotního projektu Tarceva. Ale i po registraci a kategorizaci léku v ČR zůstala tato léčba vyhrazena pro onkologická centra.

Od ledna roku 2008 se naše pracoviště (Klinika nemocí plicních a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici v Brně) prospektivně zapojilo do sběru dat v rámci nového projektu Tarceva.

Jedná se o klinický registr zaměřený na sběr dat pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic léčených erlotinibem (Tarceva®).

Odbornými garanty tohoto projektu jsou Česká pneumologická a ftizeologická společnost, Česká onkologická společnost ČLS JEP a Institut biostatistiky a analýz Masarykovy University v Brně. Cílem projektu Tarceva je sledování bezpečnosti a efektivity této biologické léčby, což umožňuje analýzu epidemiologických charakteristik onkologických pacientů a jejich odpovědi na léčbu, modelování vlivu rizikových faktorů na přežití a detailní rozbor nežádoucích účinků. Tento projekt je také zařazen v rámci Národního onkologického programu mezi projekty hodnocení a monitoringu výsledků a kva-

lity péče, kde se bude svými výsledky podílet na zlepšení kvality života pacientů s karcinomem plic a racionalizaci nákladů na jejich léčbu.

Ke dni 4. 5. 2010 bylo na Klinice nemocí plicních a TBC v Brně, Bohunicích léčeno erlotinibem 207 pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem. U 170 nemocných jsou k dispozici kompletní data, která byla podrobená statistické analýze. Výsledky analýzy a naše zkušenosti s léčbou erlotinibem jsou předmětem následujícího sdělení.

Soubor 170 nemocných tvořilo 113 mužů (66,5 %) a 57 žen (33,5 %), to znamená, že vzhledem k poměru incidence nemalobuněčného bronchogenního karcinomu v České republice (4:1) byl podíl žen léčených erlotinibem větší.

Věkové rozložení nemocných v době zahájení léčby erlotinibem odpovídá věkové struktuře pacientů s NSCLC ve stadiu III a IV podle incidence v ČR v letech 2001–2007 (data NOR).

Průměrný věk byl 64 roků, medián 65 let. Nejmladší zařazený nemocný měl 27 let a nejstarší 90 let.

Erlotinib byl podáván 45 kuřákům (26,5 %) a 86 bývalým kuřákům (50,6 %). Nekuřáci v počtu 39 (22,9 %) vzhledem k rozložení výskytu NSCLC v závislosti na kouření tvořili ve sledovaném souboru významný podíl.

Erlotinibem byli léčeni nemocní s NSCLC všech histologických typů.

Nemocní s adenokarcinomem a epidermoidním erlotinibem jsou zastoupeni ve srovnatelném počtu.

Performance status (PS) je u nemocných se zhoubnými nádory považován za významný prognostický faktor, proto byl tento parametr v souboru nemocných podroben statistické analýze. Největší počet – 96 nemocných (56,5 %) mělo PS 1 v době zahájení léčby erlotinibem a pouze 1 nemocný měl v době zahájení léčby erlotinibem PS 3.

Jen u malé skupiny nemocných s pokročilým NSCLC byl erlotinib podáván v první linii onkologické léčby, tam kde nebyla možná konvenční chemoterapie. Významná část nemocných (46,5 %) byla léčena erlotinibem v třetí linii, po selhání předchozí onkologické léčby. Ve druhé linii onkologické léčby byl erlotinib podáván u 37,6 % nemocných.

V současnosti je erlotinibem léčeno 25 (14,7 %) nemocných. Léčba byla ukončena u 144 (84,7 %), a to z důvodů progresu onemocnění (77,8 %), úmrtí (11,8 %) a jen u 5,6 % pro nežádoucí účinky léčby.

Nežádoucí účinky (NÚ) se v průběhu léčby erlotinibem vyskytly u 110 nemocných, což je

poněkud více, než je uvedeno v celostátním souboru (64 % vs. 52,9 %). Jejich charakter i četnost však odpovídají zkušenostem, např. výskyt rashe byl na našem pracovišti 51,8 % vs. 55,4 % (7, 8, 12, 13). U některých nemocných se vyskytovalo i více než jeden NÚ. Většinou byly mírné a jen u 5,6 % případů vedly k předčasnému ukončení léčby erlotinibem.

Průměrná délka léčby erlotinibem byla 3,3 měsíce a medián 2,1 měsíců. V našem souboru se však vyskytovali nemocní, kteří měli profit z léčby erlotinibem trvajícím 21,7 měsíců.

Z uvedených dat je patrné, že již v průběhu 1–2 měsíců je léčebný efekt erlotinibu objektivizován a neefektivní léčba ukončena, což odpovídá i zkušenostem z jiných pracovišť (7, 12, 13). Soubor nemocných (3,5 %) léčených více jak 14 měsíců erlotinibem jistě zasluhuje další zkoumání a hledání prediktivních faktorů pro tak příznivou léčebnou odpověď.

Léčebná odpověď byla u nemocných sledována podle stejných kritérií jako u nemocných léčených konvenční onkologickou léčbou. Ze 170 nemocných byla objektivně zhodnocena u 134 nemocných, u ostatních 36 (21,2 %) nemocných

nebylo možno efekt léčby zhodnotit např. pro předčasné ukončení léčby, náhlé úmrtí, odmítnutí léčby a nebo ztrátu z evidence atd.

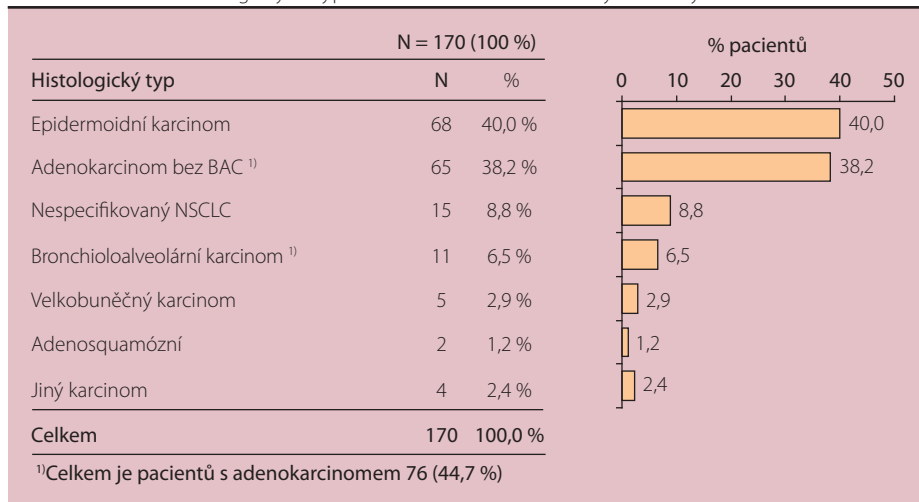
Výsledky jsou srovnatelné s celorepublikovým registrem, kde částečnou odpověď (PR) mělo 7,9 % vs. 8,8 % a stabilizaci onemocnění (SD) 43,7 % vs. 32,4 %.

Následující graf a údaje zobrazují výsledky přežívání bez známek progresu a celkového pře-

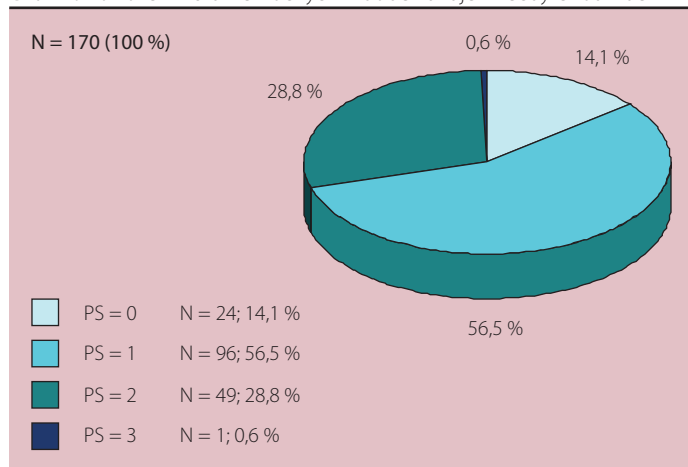
žívání nemocných léčených erlotinibem. Výsledky ukazují, že existuje poměrně významný podíl nemocných přežívajících 6 a více měsíců. Existuje dokonce 14,4 % nemocných přežívajících od zahájení léčby erlotinibem více jak 2 roky. Tyto výsledky jsou také srovnatelné s výsledky získanými sběrem dat v celorepublikovém registru Tarceva.

Existují určité epidemiologické a klinické faktory, které jsou v odborné literatuře uváděny jako

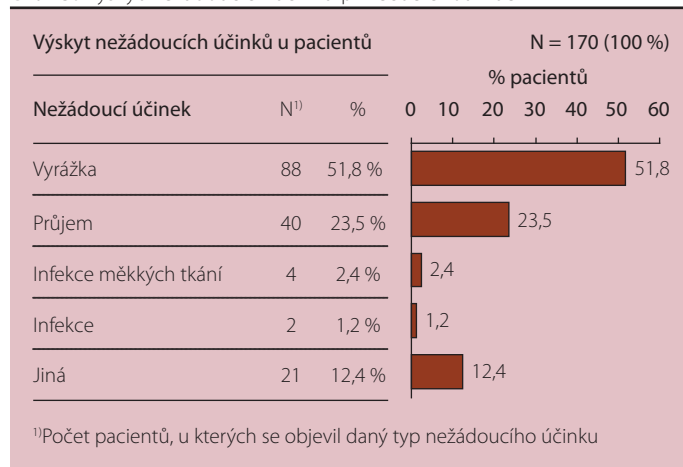
Graf 1. Rozložení histologických typů NSCLC v souboru nemocných léčených erlotinibem



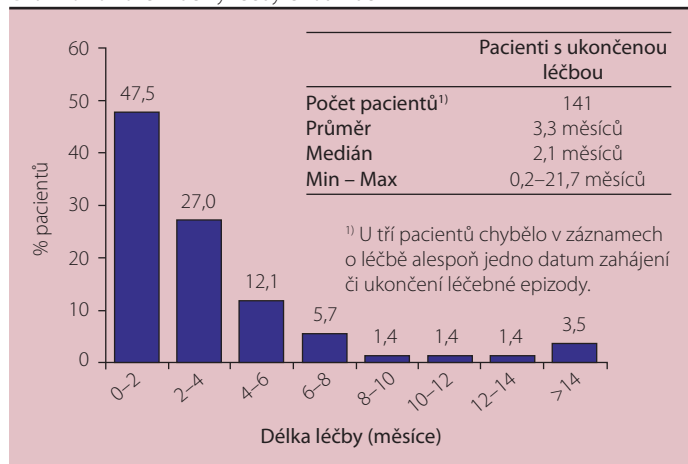
Graf 2. Rozložení PS u nemocných v době zahájení léčby erlotinibem



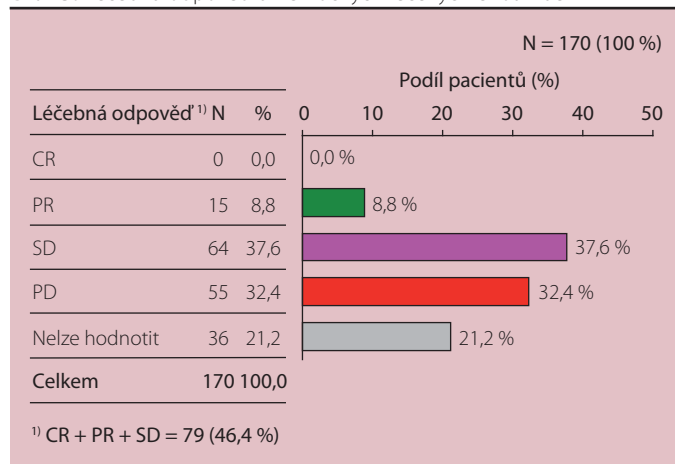
Graf 3. Výskyt nežádoucích účinků při léčbě erlotinibem



Graf 4. Rozložení délky léčby erlotinibem



Graf 5. Léčebná odpověď u nemocných léčených erlotinibem



možné prediktivní faktory v léčbě erlotinibem, jako jsou ženské pohlaví, adenokarcinom, zvl. bronchioloalveolární podtyp, nekuřáci atd. (6, 7, 8, 9, 12, 13). I tyto faktory byly hodnoceny v našem souboru nemocných.

Graf 3 ukazuje výsledky přežívání nemocných léčených erlotinibem dle pohlaví. Rozložení nemocných dle pohlaví je nehomogenní. Přesto se jeví celkové přežívání a přežívání bez progresu u žen léčených erlotinibem delší, i když se jen blíží statistické významnosti.

Graf 4 zobrazuje rozdíl v celkovém přežívání u nemocných dle histologie nádoru. Potvrzuje výsledky našeho i cizích pracovišť (7, 8, 10, 11, 12, 13), že i nemocní s jiným histologickým typem než

adenokarcinomem mohou mít z léčby inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR profit.

Podíl nekuřáků ve sledovaném souboru je významný, proto se pro statistickou analýzu přežívání v závislosti na kouření zkoumaný soubor jeví relativně homogenní.

Ve skupině nekuřáků bylo prokázáno statisticky významně delší přežívání jak do progresu (2,6 měsíců), tak celkové přežívání (8,6 měsíců). Nejhorší výsledky byly dosaženy u současných kuřáků, kde přežívání do progresu bylo pouze 1,3 měsíce a celkové přežívání jen 2,8 měsíce od zahájení léčby erlotinibem.

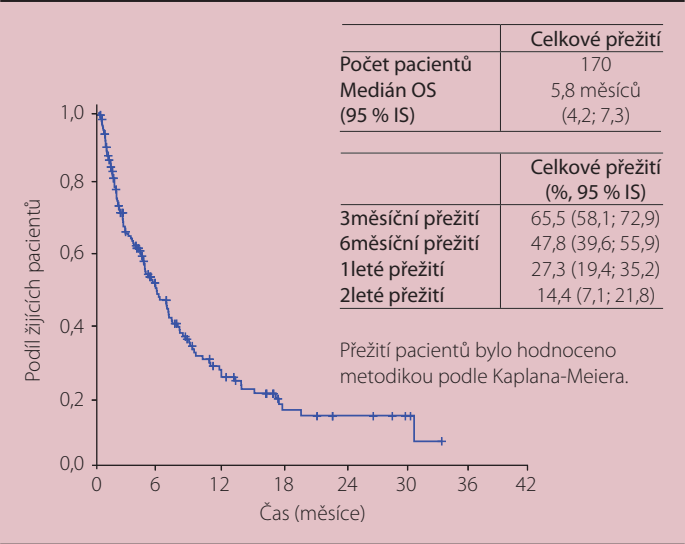
V souboru našich nemocných léčených erlotinibem jsme potvrdili pozorování a závěry

i z jiných pracovišť, které mají zkušenosti s léčbou erlotinibem u NSCLC. Týkají se statisticky významně delšího přežívání nemocných s výskytem NÚL při léčbě erlotinibem, především kožních vyrážek typu „rash“ (6, 7, 8, 12).

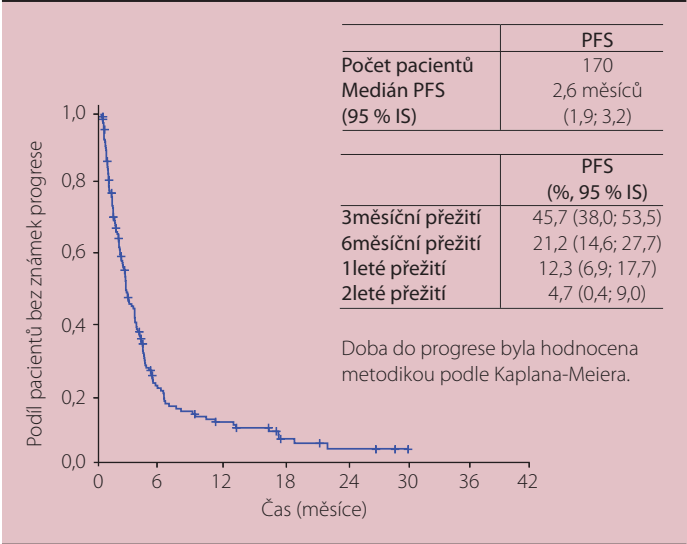
Nemocní s dobrým performance status (PS 0,1) měli statisticky významně delší přežívání (graf 7) i čas do progresu než pacienti s PS 2. Srovnáme-li však celkové přežívání nemocných od doby stanovení diagnózy v závislosti na PS (graf 8), pak se tento faktor jeví jako prognostický, což je v souladu s údaji v odborné literatuře.

Tam, kde v první linii byl nemocný léčen systémovou chemoterapií, jsme hodnotili závislost doby do progresu a celkového přežívání u ne-

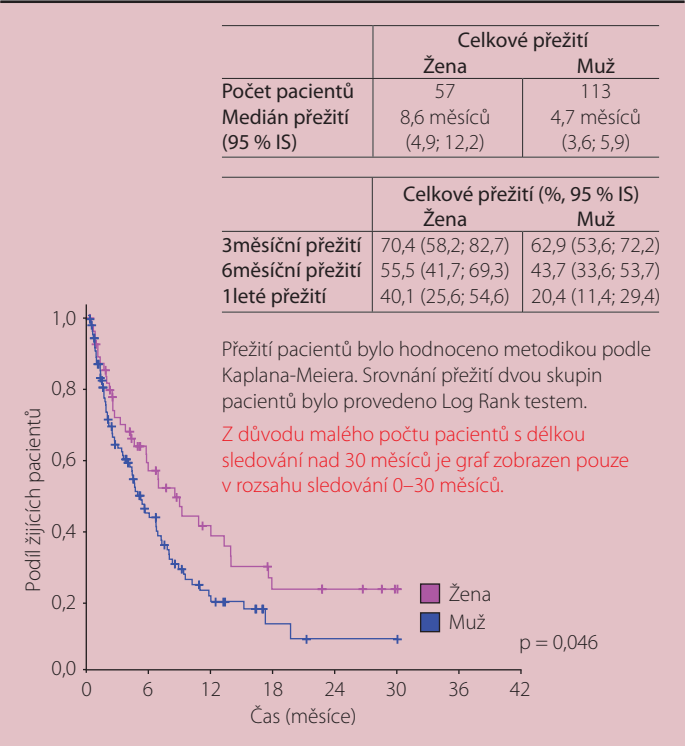
Graf 6. Celkové přežití od data zahájení léčby erlotinibem



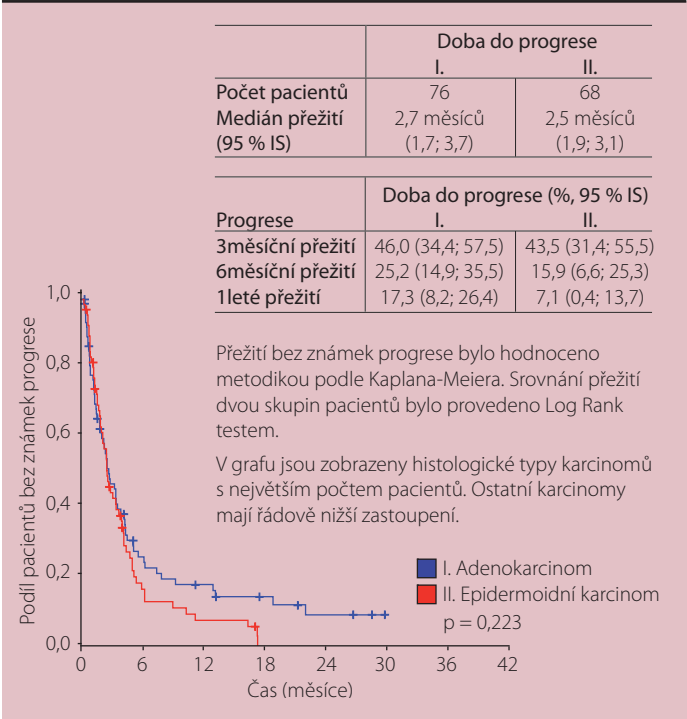
Graf 7. Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby erlotinibem



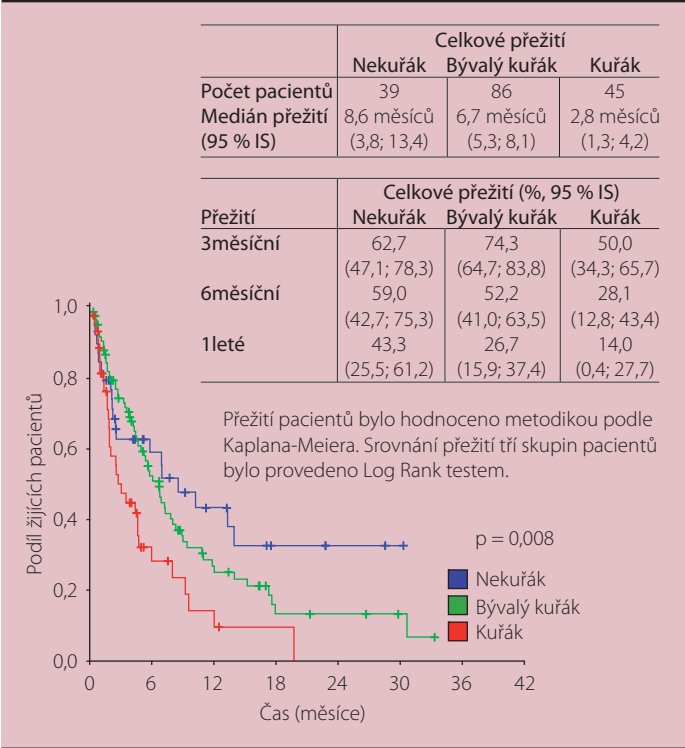
Graf 8. Celkové přežívání nemocných v závislosti na pohlaví



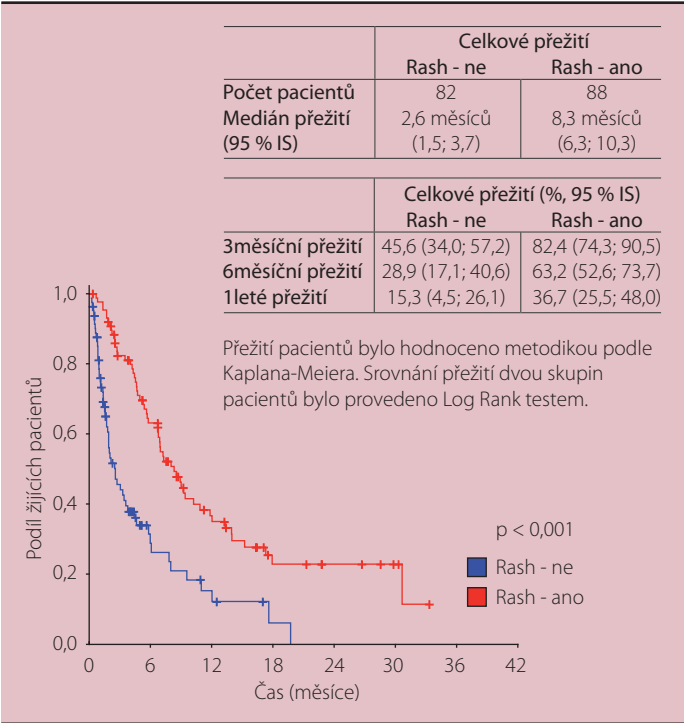
Graf 9. Celkové přežívání nemocných léčených erlotinibem v závislosti na histologickém typu



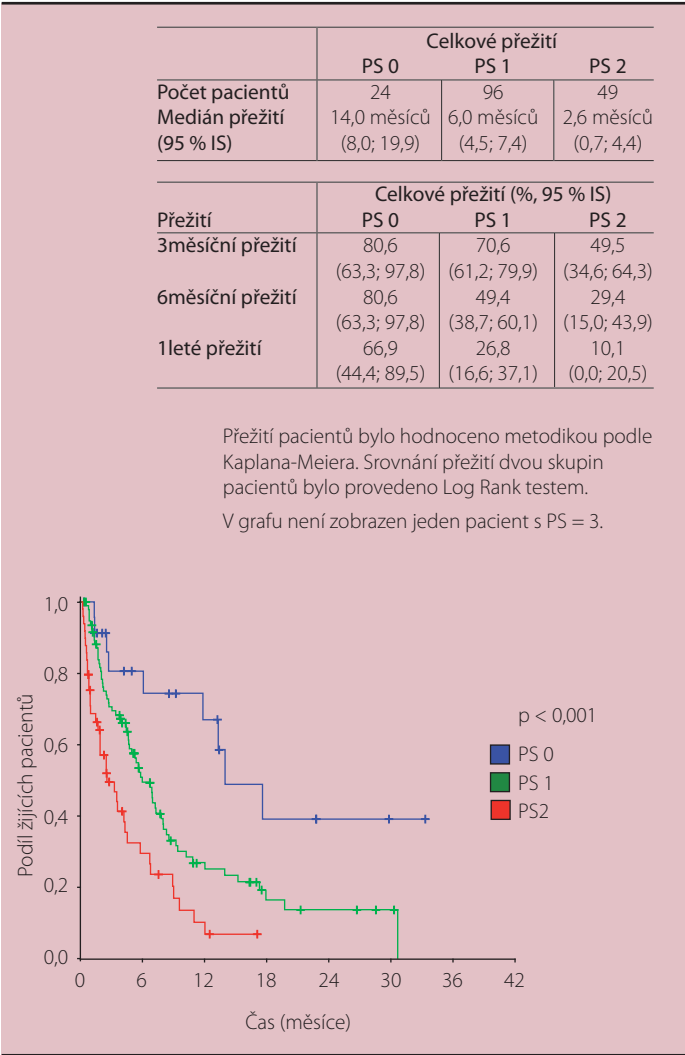
Graf 10. Přežívání nemocných léčených erlotinibem v závislosti na kouření



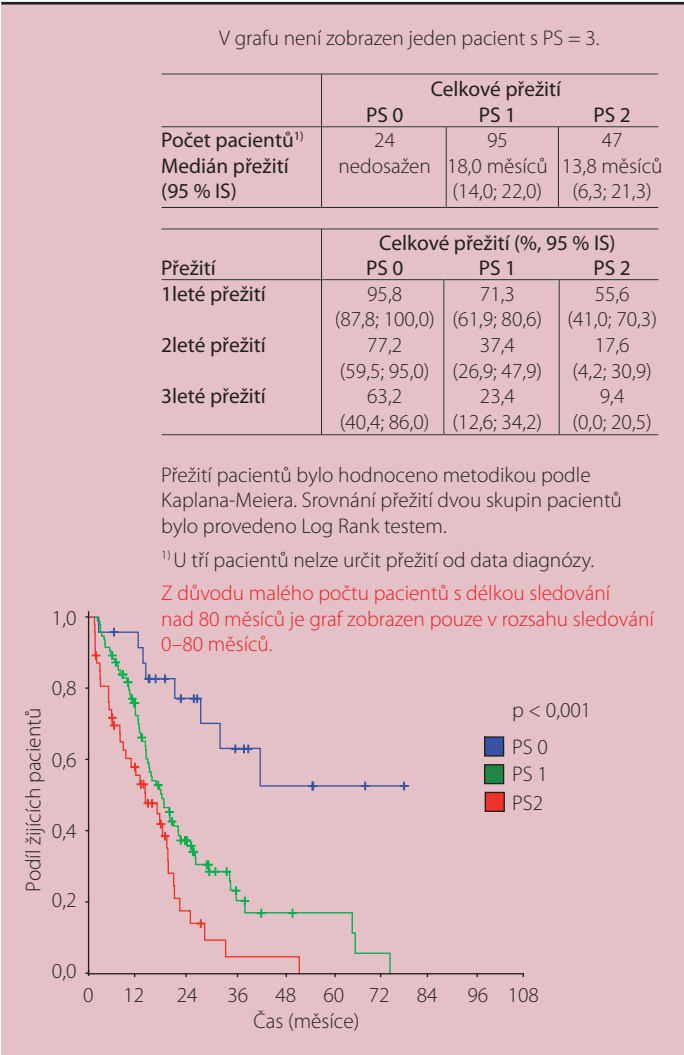
Graf 11. Celkové přežívání nemocných léčených erlotinibem v závislosti na výskytu kožní vyrážky typu „rash“



Graf 12. Celkové přežívání nemocných léčených erlotinibem v závislosti na PS



Graf 13. Celkové přežívání nemocných léčených erlotinibem od stanovení diagnózy v závislosti na PS



Aloxi[®]

palonosetron HCl injekce



RYCHLÝ > SILNÝ > VYTRVALÝ

Skutečný pokrok v kontrole emeze!

- › Setron II. generace s prodlouženým účinkem
- › Prevence nauzey a zvracení u středně a vysoce emetogenní chemoterapie nádorů
- › Vysoká účinnost u akutní i pozdní emeze v jedné dávce

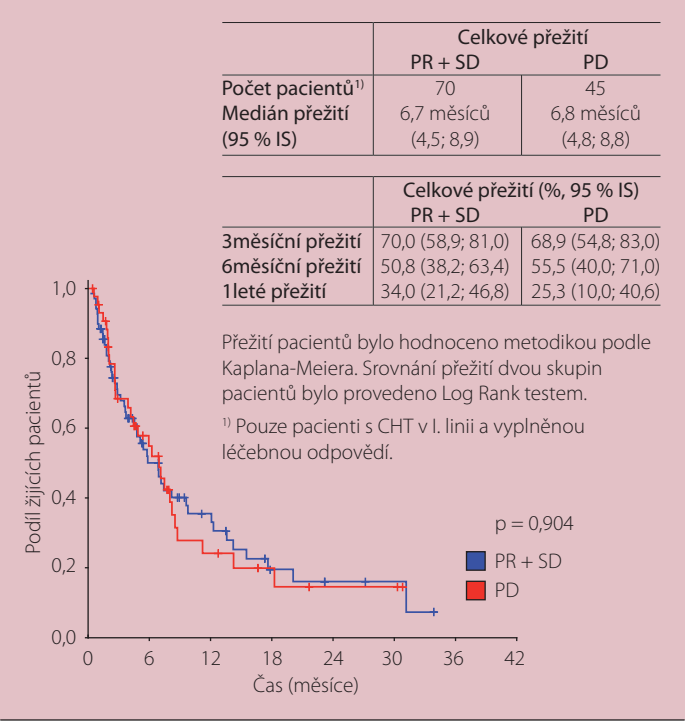
Stačí jedna injekce!

ALOXI 250 mikrogramů, injekční roztok.

Jedna lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu). **Indikační skupina:** Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5-HT₃).

Indikace: Prevence akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů a prevence nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Nežádoucí účinky:** Bolesti hlavy, závratě, zácpa, průjem. **Zvláštní upozornění:** Pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce je nutné po podání léčiva sledovat. **Těhotenství a kojení:** Těhotné ženy nesmí používat palonosetron, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné. Kojení je třeba během léčby přerušit. **Dávkování:** 250 mikrogramů palonosetronu se podává v jednom intravenózním bolusu přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie. Podávat injekčně po dobu 30 sekund. **Balení:** 1 lahvička obsahující 5 ml injekčního roztoku. **Datum registrace:** 22.3.2005. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/306/001. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku.

Graf 14. Celkové přežívání nemocných léčených erlotinibem v závislosti na léčebné odpovědi po I. linii chemoterapie



mocných léčených erlotinibem ve vztahu k efektu první linie léčby (graf 10, 11). Naše výsledky podporují předpoklad, že nelze z předchozí léčebné odpovědi na chemoterapii v I. linii předikovat následný léčebný efekt léčby erlotinibem, což je ale v rozporu s některými publikovanými výsledky z jiných pracovišť (9).

Diskuze

Výsledky sledování nemocných s pokročilým NSCLC léčených erlotinibem v našem souboru ukazují, že cílená biologická léčba má své významné postavení v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu. Erlotinib (Tarceva®) je v současnosti indikován především v II. a III. linii léčby, tam kde předchozí léčba (chemoterapie) selhala a nebo nemůže být pro riziko závažné toxicity chemoterapie podána. Podle našich výsledků nelze z efektu I. linie chemoterapie predikovat léčebný efekt erlotinibu v následné linii. Jeho užívání je velmi pohodlné a znamená pro nemocného udržení dobré kvality života. Nežádoucí účinky se sice vyskytují i při léčbě erlotinibem (kožní vyrážka, průjem), ale většinou nepředstavují závažný lékařský problém. Jen v malém procentu si vynutí ukončení léčby. Naopak výskyt kožní vyrážky typu „rash“ je spojen se statisticky významně lepším léčebným efektem i celkovým přežíváním nemocných léčených erlotinibem, což je ve shodě s celosvětově publikovanými výsledky. Nekuřáci léčení erlotinibem mají statisticky významně delší přežívání do progresu i celkové

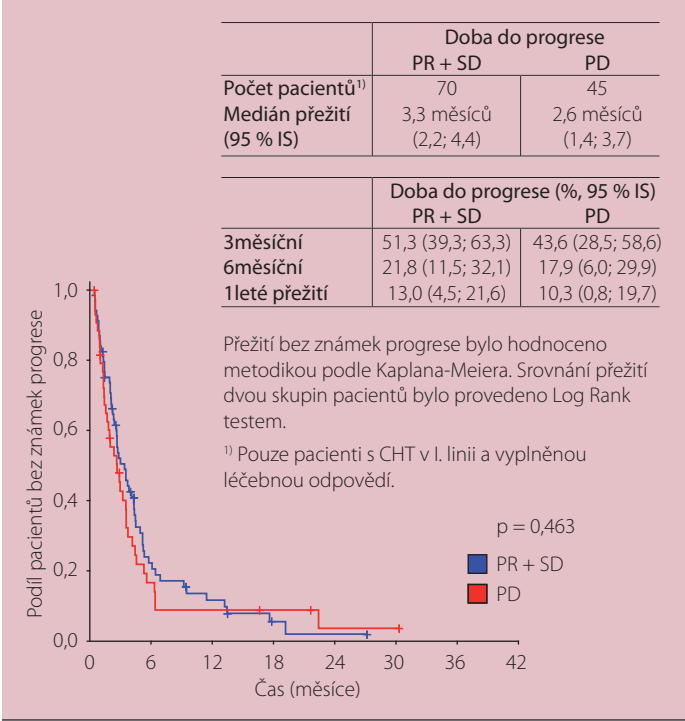
přežívání. Nicméně i skupina bývalých kuřáků měla z léčby erlotinibem benefit. Špatné výsledky léčby u kuřáků mohou souviset s vyšší clearance erlotinibu při současném kouření.

Lepší výsledky v obou parametrech přežívání u nemocných s PS 0,1 mohou být spíše na úkor celkově lepší prognózy nemocných s nízkým PS. V našem souboru nebyl statisticky významný profit z léčby erlotinibem ani v závislosti na pohlaví, ani v závislosti na histologickém podtypu. Pokud nebudou nalezeny jednoznačné laboratorní či klinické prediktivní faktory, měla by být léčba erlotinibem zvažována u všech nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem po selhání I. linie systémové chemoterapie nebo po jejím předčasném ukončení pro závažnou toxicitu.

Literatura

1. Skříčková J, et al. Bronchogenní karcinom In: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Praha, Grada Publishing, 2002: 33–53.
2. Zatloukal P, Petruželka L. Karcinom plic, Praha, Grada 2001.
3. Ginsberg RJ. Lung Cancer, London, BC Decker Hamilton, 2002.
4. Bunn PA, Kelly K. New combination in the treatment of Lung Cancer, A Time of Optimism, Chest 2000; 117: 1385–1435.
5. Klener P. Některé nové možnosti v protinádorové léčbě, přednáška laureáta „Staškovy ceny“ za rok 2002, Český Krumlov 2002.
6. Erlotinib – jedna z možností léčby nemalobuněčného karcinomu plic ovlivněním receptoru epidermální růstový faktor, Remedica, 2005.
7. Pesek M, Krejci J, Skrickova J, Zatloukal P, Kolek V, Salajka F, Koubkova L, Sixtova D, Petruzelka L, Roubec J, Vyzula R, Pavlik T. Erlotinib therapy in non small cell lung cancer patients-

Graf 15. Přežívání do progresu u nemocných léčených erlotinibem v závislosti na léčebné odpovědi po I. linii chemoterapie



survival of „poor prognosis patients“. Journal of Thoracic Oncology 2009; 4(3 suppl 1): S704.

8. Shepherd F, Pereira J, Ciuleanu E, et al. Molecular analysis of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and protein expression in patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada. Clinical trials Group (NIC CTG) trial BR. 21, Proc Am Soc Clin Oncol 2004 (post meeting edition), 23, 145 (Abstrakt 7022).
9. Stinchcombe TE, Socinski MA. Gefitinib in advanced Non small Cell Lung Cancer: Does it deserve a Second Chance? The Oncologist 2008; 13: 933–944. www.TheOncologist.com.
10. Felip E, Rojo F, Keller A, et al. A phase II study of erlotinib as first –line treatment of advanced non-small cell lung cancer, SCO 2005, abstrakt 7100.
11. Shepherd F, Pereira J, Ciuleanu E, et al. National Cancer Institute of Canada. Clinical trials Group: A randomized Placebo Controlled Study of Erlotinib (OSI-774,Tarceva) versus Placebo in Patients with Incurable Non-SmallCell Lung Cancer Who Failed Standart Therapy for Advanced or metastatic Disease, ASCO 2004.
12. Skříčková J, Pešek M, Zatloukal P, Kolek V, Koubková L, Salajka F, Zemanová M, Tomíšková M, Sixtová D, Pavlík T. Erlotinib (Tarceva®) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): results on 394 patients from Tarceva Register of Czech Republic. Journal of Thoracic Oncology 2009; 4(3 suppl 1): S714.
13. Skříčková J, Pešek M, Zatloukal P, Kolek V, Koubková L, Salajka Fr, Stícha M, Tomíšková M, Kadlec B. Erlotinib in patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Results on 973 patients from Tarceva Register of Czech Republic. Journal of Thoracic Oncology 2010; 5(5 suppl. 1): S88–S89.

MUDr. Marcela Tomíšková
*Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
ve Fakultní nemocnici v Brně, Bohunicích
a LF MU v Brně
mtomiskova@fnbrno.cz*

Redakční rada časopisu
a společnost SOLEN
vyhlašují soutěž časopisu

Onkologie

o nejlepší práci publikovanou
v rubrice **sdělení z praxe** v roce 2010



Cena 30 000 Kč

POKYNY PRO AUTORY

Rozsah práce: maximálně 6 stran

Členění: souhrn, úvod, vlastní případ, diskuze, závěr, literatura.

Literatura: citace jsou očíslovány a uvedeny v pořadí, v němž se v textu poprvé objevily.

PŘÍKLADY CITACÍ:

1. Hanuš T. Dysfunkce dolních močových cest. In: Dvořáček J. a kol. Urologie. ISV Praha 1998: 1307–1333.
2. Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1997; Suppl 12/98: 1–6.
3. Kolář J, Zídková H. Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha: Avicenum 1986. 419 s.
4. Švestka J. Nová (atypická) antipsychotika 2. generace. Remedia 1999; 12 (9): 366–385.

PODMÍNKY SOUTĚŽE

1. Hlavní autor žije a pracuje v České republice.
2. Práce bude publikovaná v některém z čísel časopisu Onkologie v roce 2010.
3. Práce nebyla zveřejněna nebo nabídnuta k publikaci v jiném odborném časopisu.
4. Všechny práce procházejí před zveřejněním recenzním řízením.

PRÁCI ZAŠLETE

strouhalova@solen.cz
SOLEN, s. r. o.,
Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
bližší informace: tel. 582 330 438

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma





Zkrácený souhrn údajů o přípravku

**BONEFOS koncentrát
pro přípravu infuzního roztoku**
BONEFOS 800 mg potahované tablety
BONEFOS 400 mg tvrdé tobolky

Složení: 1 tableta (Bonefos 800 mg) odpovídá 800 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 tobolka (Bonefos 400 mg) odpovídá 400 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 ml koncentrátu Bonefos odpovídá 60 mg dinatrii clodronas. **Indikace:** Tablety, tobolky: Léčba hyperkalcemie a osteolyzy způsobené maligním onemocněním. Koncentrát: Léčba hyperkalcemie způsobené maligním onemocněním. **Dávkování a způsob podávání:** Tablety, tobolky: Denní dávka 1600 mg se užívá najednou, nejlépe ráno nalačno. Jednu hodinu poté nepodávat jiné p.o. léky, nejíst a nepít (kromě čisté vody). Během léčby je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin. Neužívat spolu s mlékem, jídlem a léky obsahujícími kalcium a jiné bivalentní ionty. Tablety a tobolky nesmí být drceny a rozpuštěny. Pro léčbu hyperkalcemie způsobené malignitou se doporučuje i.v. klodronát. Při p.o. léčbě by měly být podávány vysoké zahajovací dávky 2400 až 3200 mg denně, které mohou postupně klesat až na 1600 mg denně. Je třeba opatrnosti u pacientů s renální insuficiencí. Koncentrát: i.v. infuze 300 mg klodronátu denně, minimálně 2 hodiny. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 dní. Alternativně jednorázová dávka 1500 mg po dobu 4 hodin. Před léčbou a během ní sledovat renální funkce, hladiny kalcia v séru, zajistit dostatečnou hydrataci. Dávku upravovat dle stupně renální insuficience. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Současná terapie jinými bisfosfonáty. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) zvážit preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty. Během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony. Pacienti s intolerancí galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka, může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infuze příliš vysoká. **Interakce:** Jiné bisfosfonáty, nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, estramustin fosfát, bivalentní ionty (antacida, přípravky železa). **Těhotenství a kojení:** Klodronát by se neměl podávat těhotným ženám s výjimkou, kdy terapeutické výhody převažují rizika, kojícím matkám se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nejsou známy. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté (>1/100 až <1/10) nežádoucí účinky patří: asymptomatická hypokalcemie, průjem, nevolnost, zvracení, zvýšení transamináz obvykle v rámci normálního rozmezí hodnot. V post-marketingových sledovacích byly hlášeny respirační, hrudní a mediastinální poruchy, poruchy ledvin a močových cest a poruchy pohybového systému a pojivové tkáně. **Předávkování:** po i.v. podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcemie a poruchy funkce ledvin. Léčba by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkce a hladinu kalcia v séru. **Skladování:** Tablety: Při teplotě do 30 °C. Tobolky: Při teplotě do 25 °C. Koncentrát: Při teplotě do 30 °C. Chránit před mrazem. **Balení:** 60 potahovaných tablet, 100 tobolek. 1, 4, 5 ampulí o obsahu 25, 25, 5 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bayer Schering Pharma OY, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finsko. **Registrační číslo:** Tablety: 44/291/99-C, tobolky: 44/093/89-S/C, koncentrát: 44/094/89-S/C. **Datum registrace:** Koncentrát, tobolky: 9. 11. 1989. Tablety: 19. 5. 1999. **Datum poslední revize textu:** 23. 12. 2009.

Přípravek je dostupný na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Další informace získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Nexavar 200mg potahované tablety

Složení: Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktry CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ byly průjem, vyrážka, alopecie a palmoplantární syndrom. Zaznamenané abnormality laboratorních testů: hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. **Předávkování:** Není žádná specifická terapie, v případě potřeby je doporučeno zahájit standardní podpůrnou léčbu. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 112 (4x28) tablet v průhledných (PP/Aluminium) blistrech. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Datum registrace:** červen 2006. **Datum revize textu:** 15. 10. 2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

ANDROCUR-50
ANDROCUR 100

Složení: Cyproteroni acetat 50 nebo 100 mg v 1 tabletě. **Indikace:** U muže: antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty, sexuální deviace*; u ženy: známky androgenizace*. **Dávkování a způsob podávání:** Karcinom prostaty: 1 tableta 2–3x denně. Známky androgenizace: 2 tablety denně. 1–2 tablety 2–3x denně. Kompletní dávkovací schémata naleznete v úplné příbalové informaci o přípravku. **Kontraindikace:** Jaterní onemocnění, žloutenka, nádory jater, kachektizující onemocnění (pokud není příčinou karcinom prostaty), těžké chronické deprese, tromboembolické onemocnění, těžký diabetes s cévními změnami, srpkovitá anémie, těhotenství, kojení, těhotenské opary, přecitlivělost na některou složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby je třeba pravidelně kontrolovat funkce jater, kůry nadledvin a počet červených krvinek. U diabetiků je nutný přísný lékařský dohled. **Interakce:** Mohou nastat s orálními antidiabetiky, inzulinem, ketokonazolem, itraconazolem, klotrimazolem, ritonavirem, rifampicinem, fenytoinem, statiny. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Léčba může negativně ovlivnit schopnost koncentrace. **Nežádoucí účinky:** U mužů: omezení mužské fertility (k obnově dojde po přerušení léčby), ojediněle zvětšení prsů (po vysazení zmizí); u žen: inhibice ovulace; při vysokých dávkách byly popsány poruchy jaterních funkcí, možné jsou změny tělesné hmotnosti. **Předávkování:** Přípravek lze hodnotit jako prakticky netoxický. Riziko akutní intoxikace se neočekává. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C, v původním obalu. **Balení:** 50 tablet po 100 mg, 20 nebo 50 tablet po 50 mg. **Datum registrace:** ANDROCUR-50: 29. 1. 1974, ANDROCUR 100: 1. 11. 2000. **Datum revize textu:** ANDROCUR-50, ANDROCUR 100: 26. 9. 2007. **Registrační číslo:** ANDROCUR-50: 34/151/73-C, ANDROCUR 100: 34/539/00-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657
www.bayerscheringpharma.cz