

KARCINOM PLIC

prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.

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

V České republice je karcinom plic nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný novotvar. Většina nemocných má v době stanovení diagnózy příznaky. Vyšetření nemocných se zaměřuje na stanovení morfolického typu a rozsahu onemocnění. Hlavní léčebnou modalitou u malobuněčného karcinomu plic je chemoterapie, u nemalobuněčného typu operace. Onemocnění je obvykle diagnostikováno až v pokročilém stadiu a operační léčbu lze použít je u malé části nemocných. Většina nemocných je léčena chemoterapií, buď v kombinaci s jinými léčebnými modalitami, nebo u generalizovaného onemocnění karcinomu plic samotnou chemoterapií. V posledních letech se uplatňuje i biologická léčba. Celkové výsledky léčby karcinomu plic jsou neuspokojivé a jsou proto hledány nové léčebné strategie.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, rakovina plic, léčba, nemalobuněčný karcinom plic, malobuněčný karcinom plic, biologická léčba.

Med. Pro Praxi 2008; 5(1): 23–27

Úvod

Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí karcinomu plic i mortalitou. Ročně umírá na karcinom plic v České republice více než 5 600 nemocných (4 346 mužů a 1 343 žen za rok 2004) (18). Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, za posledních 25 let klesla asi o 15%, ale stále je velmi vysoká, a u žen dochází k trvalému vzestupu. Výsledky léčby jsou i přes nesporný pokrok stále neuspokojivé a většina nemocných na toto onemocnění zemře. Nepříznivé ukazatele dlouhodobého přežívání jsou způsobeny také tím, že většina onemocnění je už v době zjištění v pokročilém stadiu, kdy již není proveditelné radikální odstranění nádoru chirurgicky. Většina onemocnění je tak odkázána na konzervativní způsob léčby – chemoterapii, v indikovaných případech v kombinaci s radioterapií.

Klinický obraz

Rakovina plic je onemocněním vyššího věku, většina onemocnění se vyskytuje ve věkové skupině 60–70 let. I když je v poslední době určitá tendence posunu do nižších věkových kategorií, je u mladých lidí do 30 let zcela výjimečné. Poměr mužů a žen je 4:1 a postupně se snižuje.

Většina pacientů (asi 75%) má v době diagnózy příznaky. Jen u menší části nemocných je však onemocnění diagnostikováno v časném stadiu. Malé, zvláště periferní nádory jsou obvykle asymptomatické.

Charakter projevů bronchogenního karcinomu závisí na lokoregionálním šíření (invaze do okolních struktur, postižení regionálních uzlin), lokalizaci vzdálených metastáz a paraneoplastických projevech.

Kašel je nejčastějším příznakem rakoviny plic. Je obvykle suchý, dráždivý. Vykašlávání velkého množství mukoidního sputa se ojediněle vyskytuje u pokročilých forem bronchioloalveolárního karcinomu. Změna charakteru kašle u nemocného s chronickou bronchitidou v neproduktivní záchvatovitý kašel nesmí být ponechána bez povšimnutí.

Hemoptýza je vždy alarmujícím příznakem a to i v případech, kdy je příměs krve ve sputu minimál-

ní. Rakovina plic je jednou z nejčastějších příčin hemoptýzy. Zhruba 20% hemoptýz je způsobeno maligním nádorem.

Úbytek na váze se vyskytuje u pokročilejších forem onemocnění a spolehlivě signalizuje horší prognózu. S postupnou progresí nemoci vede v mnoha případech ke kachexii. Tento váhový úbytek se nedá vysvětlit jen snížením příjmu potravy při **nechutenství**, které onemocnění často provází, ale je multifaktoriální a komplexní povahy. Uplatňuje se zde systémový efekt různých cirkulujících cytokinů, TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β (interleukin-1 β) a řada dalších působků.

Dušnost má řadu příčin. Vzniká obturací bronchu intraluminálním růstem tumoru nebo extraluminálním tlakem se vznikem atelektázy nebo pneumonie za stenózou, pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, karcinomatózní lymfangiopatií, provází syndrom komprese horní duté žíly nebo tromboembolie, které jsou u rakoviny plic běžné. Další možnou příčinou dušnosti je unilaterální paréza bránice z postižení n. phrenicus.

Bolest na hrudi bývá lokalizována na postižené straně, je obvykle intermitentní, tupá, někdy s charakteristickou lokalizací pod lopatkou. Ostrá, trvalá bolest bývá projevem prorůstání do mediastina nebo hrudní stěny. Při postižení pleury má pleurální charakter (ostrá, bodavá, závislá na dýchání a kašli).

Chrapot bývá často způsoben postižením nervus laryngeus recurrens v mediastinu. V takových případech se zjistí při laryngoskopickém vyšetření (nebo při bronchoskopii) paréza hlasivky na postižené straně a pokládá se při vyloučení jiné příčiny chrapotu za známku inoperability i v případech, kde se zobrazovacími metodami postižení mediastina neprokáže.

Dysfagie budí podezření na útlak jícnu prorůstáním nádoru nebo nádorem postiženými uzlinami.

Pancoastův syndrom je příznakový soubor způsobený Pancoastovým tumorem. Tak je označován bronchogenní karcinom (zpravidla epidermoidní) lokalizovaný v plicním vrcholu s lokální extrapulmonální invazí. Postihuje plexus brachialis a působí

bolesti lokalizované často do ramene a do oblasti horní končetiny inervované n. ulnaris. Postižení krčního sympatiku se projevuje **Hornerovým syndromem**, který zahrnuje příznakovou triádu – ptóza víčka (paréza m. tarsales), mióza (paréza m. dilatator pupillae) a enoftalmus (paréza m. orbitalis). Běžným nálezem u Pancoastova tumoru je osteolýza 1. nebo 2. žebra, případně prorůstání do obratlů.

Syndrom komprese horní duté žíly vzniká prorůstáním nádoru nebo útlakem, často v kombinaci s nasedajícím trombem. Iniciální příznaky, otoky víček a mírné prosáknutí krku, mohou uniknout pozornosti. Rozvinutý obraz s výrazným otokem krku a obličeje, pletorickým vzhledem, zvýšenou náplní žil a rozvojem kolaterálního oběhu umožní stanovení diagnózy již z fyzikálního vyšetření.

Projevy vzdálených metastáz závisí na jejich lokalizaci. Bronchogenní karcinom může metastazovat prakticky do všech orgánů. Nejčastější lokalizace je skelet, mozek, játra, lymfatické uzliny, nadledviny a plíce.

Paraneoplastické syndromy lze očekávat u 10–20% nemocných rakovinou plic. Jsou tak označovány vzdálené projevy, které nejsou způsobeny přímou invazí primárního tumoru nebo metastáz. Tvorbí velmi heterogenní skupinu několika desítek klinicko-patologických jednotek, jejichž patogeneza je u velké části hypotetická nebo ne zcela jasná. Obecně však zřejmě jde o reakci organismu na produkci biologicky aktivních proteinů nebo polypeptidů, včetně peptidických hormonů nebo jejich prekurzorů, růstových faktorů, interleukinů, cytokinů a řady dalších substancí, někdy jde o projevy autoimunity. Proto je jejich třídění jen popisné, podle orgánu nebo systému s klinicky evidentním postižením. Nejčastěji jsou sdruženy s malobuněčným karcinomem, ale vyskytují se i u ostatních morfolických typů.

Vyšetřovací postup

Při vyslovení podezření na možnost rakoviny plic je nutné brzy podezření potvrdit nebo vyloučit.

Tabulka 1. Přehled vyšetřovacích metod

vyšetřovací metoda	SCLC	NSCLC
Anamnéza a fyzikální vyšetření	+	+
Skiagram hrudníku v zadopřední a bočné projekci	+	+
Bronchoskopie	+	+
TPBP (pokud není nádor morfologicky verifikován z bronchoskopie)	+	+
CT hrudníku	+	+
CT břicha nebo sonografie břicha	+	+
CT hlavy (nebo MRI)	+	.*
Scintigrafie skeletu (cílené rtg vyšetření lokalizací s patologickou akumulací radiofarmaka)	+	-

*CT hlavy (nebo MRI) možno doporučit u stadia III, pokud je plánována radikální léčba
Vysvětlivky: SCLC – malobuněčný karcinom (small-cell lung cancer), NSCLC – nemalobuněčný karcinom (non-small-cell lung cancer), TPBP – transperietální punkční biopsie plic, CT – výpočetní tomografie, MRI – magnetická rezonance

Odkládání vyšetření nebo zdlouhavý vyšetřovací proces může zhoršit šanci na úspěch léčby. Vyšetřovací postup je zaměřen na tyto na tyto oblasti:

- nádorový proces morfologicky verifikovat a určit histologický typ
- zjistit lokální rozsah nádoru v plicích a vztah k okolním strukturám
- zjistit regionální rozsah nádoru, tzn. postižení regionálních lymfatických uzlin
- zjistit výskyt vzdálených metastáz
- identifikovat komplikace, které nádor svým šířením působí
- identifikovat případné paraneoplastické projevy.

Pro zjištění lokálního rozsahu primární lokalizace je nejdůležitější posouzení výskytu prorůstání do okolních struktur, hrudní stěny, mediastina nebo bránice.

Regionální lymfatické uzliny pro bronchogenní karcinom jsou intrapulmonální včetně hilových, mediastinální, supraklavikulární a skalenové. Postižení lymfatických uzlin ve všech ostatních lokalizacích je posuzováno jako vzdálené metastázy.

Bronchogenní karcinom může metastazovat prakticky do všech orgánů. Nejčastější lokalizace vzdálených metastáz jsou mozek, játra, skelet, nadledviny, plíce, ledviny, lymfatické uzliny mimo regionální uzliny, kůže a podkoží. Za vzdálenou plicní metastázu se podle současně platné TNM klasifikace z roku 1997 pokládá plicní metastáza nejen v kontralaterální plicích, ale i výskyt v jiném laloku ipsilaterální plíce.

Výběr vyšetřovacích metod závisí do určité míry na morfologickém typu, zda se jedná o malobuněčný nebo nemalobuněčný karcinom, a na plánované léčbě. Nepokládá se za účelné provádět kompletní vyšetřovací program u nemocných, u kterých nepřichází v úvahu žádná protinádorová léčba, například z důvodu neúnosnosti nebo odmítnutí léčby. Pacient se tak nezatěžuje vyšetřeními, která by bez ohledu na jejich výsledek nijak nezměnila další postup.

V pracovní anamnéze je nutno ptát se aktivně na rizikové profese a pátrat po expozici rizikovými faktory v pracovním prostředí, které se uplatňovaly i s mnohaletým časovým odstupem. Je to expozice ionizujícímu záření v uranových dolech, práce se

zdroji ionizujícího záření, chemickými kancerogeny, azbestem a další.

V rodinné anamnéze bývá významný údaj o nákupu maligních nádorů v příbuzenstvu naznačující genetickou zátěž.

V osobní anamnéze jsou významné údaje o prodělaných zhoubných onemocněních. Nemocný s dříve prodělaným plicním nádorem je ve vyšším riziku vzniku duplicitního tumoru.

U každého nemocného je nutno zjistit celkový počet vykouřených cigaret. Jedinci s celkovým počtem vykouřených cigaret nad 150 000 jsou již ve vysokém riziku vzniku plicní rakoviny. Celková nálož vykouřených cigaret se také v anglosaských zemích vyjadřuje jednotkou „pack/year“, což je počet denně vykouřených balíčků cigaret vynásobený počtem let kouření. Pokud někdo kouří dva balíčky cigaret denně po dobu 20 let, má hodnotu 40 pack/year.

Podle lokalizace se rozlišuje centrální (v plicním hilu nebo těsně související s hilem) a periferní forma.

U centrálních forem je při rentgenovém vyšetření patrné zvětšení stínu plicního hilu vybihaající pruhovitými stíny do periferie. V některých případech nádor široce prorůstá do mediastina – pulmomediastinální forma. V ojedinělých případech, při převažujícím endobronchiálním růstu a u nádorů vycházejících z hlavních bronchů, může být rentgenový nálezní negativní i při pokročilém onemocnění. Při lokalizaci i poměrně velkého nádoru v dolním laloku levé plíce nebo v dorzobazální lokalizaci může být nálezní na zadopředním skiagramu hrudníku normální, protože stín retrokardiálně uloženého nádoru se sumuje se srdečním stínem a dorzobazálně lokalizovaný nálezní se sumuje se stínem bránice, která je ventrálně uložena výše. Proto je doporučováno provádění i bočných skiagramů hrudníku.

Při obturaci bronchu nádorem je při rentgenovém vyšetření patrná segmentální, lobární nebo alární atelektáza. Někdy dochází v nádoru k rozpadu tkáně a tato dutina se nazývá Joresova (čti: joresova) kaverna.

CT vyšetření je citlivější metodou, lépe odliší prorůstání do okolních struktur a hlavně je nezástupitelné při hodnocení postižení mediastinálních uzlin. Pro hodnocení postižení lymfatických uzlin se posuzuje jejich velikost.

Tabulka 2. Histologická klasifikace maligních epitelových nádorů plic dle WHO (17).

• spinocelulární karcinom (epidermoidní karcinom)
• malobuněčný karcinom
• adenokarcinom
• velkobuněčný karcinom
• adenoskvamózní karcinom
• karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními elementy
• karcinoid
• karcinom typu slinných žláz
• nespecifikovaný karcinom

Další základní vyšetřovací metodou je bronchoskopie, která vedle posouzení endobronchiálního rozsahu nemoci umožňuje u centrálních forem odběr vzorku tkáně k mikromorfologickému vyšetření.

U periferně lokalizovaných lézí, nedostupných při bronchoskopickém vyšetření, je další možností k odběru vzorku tkáně transperietální punkční biopsie plic. Je prováděna cíleně pod rentgenovou nebo CT kontrolou.

Další možnosti k morfologické verifikaci jsou thorakoskopie (resp. videothorakoskopie), mediastinoskopie popř. parasternální mediastinotomie.

Volba léčebné strategie závisí na histologickém typu, rozsahu onemocnění v době diagnózy (stadiu), stavu výkonnosti (performance status) a přidružených chorobách.

Stanovení histologického typu je standardní součástí diagnostiky plicního karcinomu a je vždy vyžadováno před rozhodnutím o léčbě. Výjimku tvoří nemocní s operabilním nádorem, který se nepodařilo morfologicky verifikovat z bronchoskopie. Tito nemocní jsou indikováni k operaci a nádor je histologicky ověřen při operaci z peroperační biopsie.

Třetí revize histologické klasifikace z roku 1999 (17) rozeznává devět hlavních typů epitelových maligních plicních nádorů (tabulka 2). Z hlediska léčby se v klinické praxi používá zjednodušené dělení na malobuněčný a nemalobuněčný typ. Označení nemalobuněčný plicní karcinom zahrnuje všechny typy kromě malobuněčného karcinomu a karcinoidu. Toto dělení bylo zavedeno z praktického hlediska, neboť u nemalobuněčného karcinomu se používají stejné léčebné postupy bez ohledu na histologický typ, zatímco pro malobuněčný karcinom je léčebná strategie jiná.

Nejvýznamnějším kritériem pro volbu léčby je stadium v době diagnózy. V současnosti je používaná pátá revize TNM klasifikace a dělení do stadií z roku 1997 (7). Podle této klasifikace jsou onemocnění podle pokročilosti dělena do čtyř stadií, z nichž stadium I, II a III mají dvě podstadií.

Hlavní zásady pro určení stadia

Stadium I zahrnuje T1 (nádor do 3 cm v největším průměru) a T2 (nádor větší než 3 cm, nádor postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti větší než

2 cm od kariny, nádor působící atelektázu menší než je celá plic, bez postižení lymfatických uzlin; stadium IA – T1N0, stadium IB – T2N0.

Stadium II zahrnuje nemocné s postižením regionálních mízních uzlin, nejvýše však do úrovně uzlin hilových homolaterálně (N1), stadium IIA – T1N1, stadium IIB – T2N1. Dále se do stadia IIB ještě zahrnují nemocní s T3 (T3 – tumor jakékoliv velikosti s přímým šířením do hrudní stěny nebo bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu; nebo tumor postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo je sdružen s atelektázou nebo s pneumonií za stenózou postižující celou plíc) bez postižení uzlin – T3N0.

Většina nemocných klinického stadia III A má metastaticky postižené homolaterální mediastinální nebo bifurkační uzliny (N2). Dále jsou do stadia IIIA zahrnováni nemocní s T3N1.

Stadium III B zahrnuje nemocné s T4 (nádor jakékoliv velikosti s invazí do: mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo tumor s maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, nebo se satelitním nádorovým uzlem ve stejném laloku ipsilaterální plic) nebo N3 (metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině).

Stadium IV zahrnuje nemocné se vzdálenými metastázami. Za vzdálené metastázy se však podle této klasifikace pokládají metastázy nejen do jiných orgánů, ale i do jiného laloku homolaterální plic a samozřejmě i metastázy v kontralaterální plíci.

Vedle klasifikace stadií podle TNM, která se používá pro všechny histologické typy bronchogenního karcinomu, existuje jen pro malobuněčný karcinom další klasifikace rozlišující dvě stadia, (tabulka 3) (16). Tato klasifikace rozděluje malobuněčný karcinom plic limitované (LD – limited disease) a extenzivní (ED – extensive disease) stadium.

Posouzení stavu výkonnosti (Performance status, PS) je dalším důležitým faktorem při indikaci způsobu léčby. Nemocní s nedobrym stavem výkonnosti mají obecně podstatně horší prognózu. Špatný stav výkonnosti bývá kontraindikací protinádorové léčby, protože je u těchto nemocných sdružena s vyšším rizikem komplikací a zpravidla prognózu nemocného nezlepší.

Dalším faktorem ovlivňujícím volbu léčebného postupu jsou přidružené nemoci. Nemocní s nedostatečnou funkcí ledvin, jater, srdce nebo pokročilou kachexií jsou kontraindikováni k chemoterapii.

Veškerá vyšetření k určení typu nádoru, lokálního rozsahu, postižení regionálních mízních uzlin i vzdálených metastáz musí být provedeny před zahájením protinádorové terapie. Výjimku z tohoto pravidla představují jen neodkladné stavy a hrozící riziko z prodlení. Stanovení léčebné strategie je

Tabulka 3. Definice stadií malobuněčného karcinomu plic podle konsenzu IASLC (16)

Stadium	Popis rozsahu postižení
Limitované	Onemocnění omezené na jeden hemithorax s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních uzlin s nebo bez ipsilaterálního pleurálního výpotku bez ohledu na cytologický nález
Extenzivní	Onemocnění rozsáhlejší než je definováno LD

Tabulka 4. Doporučený léčebný postup u malobuněčného karcinomu

Stadium	Léčebný postup
Limitované	Operace → 6 cyklů CT → (RT?)* 6 cyklů CT + RT (6 cyklů CT → RT)
Extenzivní	6 cyklů CT

*Operace je indikována jen u periferního nádoru neprorůstajícího mimo plíce a bez postižení regionálních lymfatických uzlin. Role RT u pacientů po radikální resekci je nejasná.
Vysvětlivky: CT – chemoterapie, RT – radioterapie

velmi závažným rozhodnutím a má být prováděno na klinických indikačních seminářích za účasti hrudního chirurga, klinického onkologa a pneumologa, kteří mají dostatečné zkušenosti s léčbou plicních nádorů. Optimální je odeslat nemocného, už v době vyslovení podezření na možnost plicního nádoru, do specializovaného pneumoonkologického centra, kde je provedeno i kompletní vyšetření. Je prokázáno, že léčebné výsledky na specializovaných pracovištích, kde je soustředěn větší počet těchto nemocných, jsou lepší než na pracovištích, kde jsou zkušenosti s diagnostikou a léčbou plicních nádorů menší.

Léčba malobuněčného karcinomu

Malobuněčný karcinom plic tvoří v ČR asi 20–25 % všech primárních zhoubných nádorů plic, u žen je o něco častější. Jeho procentuální zastoupení v posledních desetiletích celosvětově klesá. Příčina tohoto poklesu není zcela jasná, možná souvisí s poklesem prevalence kouření, protože asociace tohoto histologického typu s kouřením je velmi vysoká. Vyznačuje se rychlým a agresivním typem růstu, medián přežívání neléčených nemocných ve stadiu limitovaného onemocnění je 12 týdnů a 5–6 týdnů u extenzivního stadia (19). Vyznačuje se však chemosenzitivitou a radiosenzitivitou.

Základní léčebnou modalitou je v současné době kombinovaná chemoterapie, kterou se dosáhne významného prodloužení přežívání nemocných s LD i ED. Indikace monoterapie jsou zcela výjimečné a v běžné klinické praxi se v první linii léčby nepoužívá. Vzhledem k časnému metastazování malobuněčného karcinomu je i u lokalizovaného onemocnění nutno předpokládat klinicky nedetekované vzdálené mikrometastázy a u všech stadií vždy použít systémovou léčbu.

Standardní chemoterapeutické režimy u malobuněčného karcinomu:

- CAV – cyklofosfamid + doxorubicin (adriamycin) + vinkristin
- CDE (CAE) – cyklofosfamid + doxorubicin (adriamycin) + etopozid
- PE – cisplatina + etopozid

- CbPt + E – karboplatina + etopozid
- VIP – cisplatina + etopozid + ifosfamid
- ICE – karboplatina + etopozid + ifosfamid

Výběr chemoterapie

V současné době je obvykle užívána kombinace cisplatinu a etopozidu, která vzhledem k mechanismu účinku jev určitý aditivní efekt obou léků. Tato kombinace je účinná i u nemocných, u nichž došlo k selhání léčby kombinacemi CAV a CAE. Její výhodou je i možnost použití v konkomitantní (souběžné) radiochemoterapii, protože je méně myelotoxická, její toxicita na sliznice je menší, stejně jako riziko vzniku intersticiální pneumonitidy. Při srovnávání účinnosti CAV a PE nebylo prokázáno významněji delší přežívání nemocných s ED (4, 13). Kombinace PE má však lepší terapeutický index. Při stejné protinádorové účinnosti je méně myelotoxická. Karboplatina v kombinaci s etopozidem má srovnatelnou protinádorovou účinnost s cisplatinou. Ve srovnání s cisplatinou má výhodu v menší nefrotoxicitě, ototoxicitě a neurotoxicitě, je méně emetogenní a její aplikace je snadnější. Je však více myelotoxická. Přidání ifosfamid ke kombinaci platinového derivátu s etopozidem sice zvyšuje účinnost, ale za cenu výraznější toxicity.

U malobuněčného karcinomu byly zkoušeny léky 3. generace – gemcitabin, vinorelbin, paklitaxel a docetaxel, ale výsledky léčby těmito léky nebyly lepší než u starších léků, a tak jejich podávání v první linii chemoterapie není vhodné (8).

Operace a radioterapie

Vedle systémové chemoterapie hrají důležitou roli i další dvě klasické léčebné modalitty, radioterapie a chirurgická léčba. Operace prodlužuje přežívání u nemocných s periferní formou malobuněčného karcinomu plic v případě, že nejsou postiženy regionální lymfatické uzliny (stadium I), ale vždy musí být samozřejmě i v případě radikální resekce kombinována s chemoterapií. V tomto iniciačním stadiu se však zjistí malobuněčný karcinom jen vzácně. Při kombinaci operace a chemoterapie u stadia I je preferováno provedení resekce před zahájením cytostatické léčby.

Zda u operovaných nemocných s následnou chemoterapií zlepší prognózu přidání radioterapie, není jasné.

V ostatních případech limitovaného onemocnění se chemoterapie kombinuje s radioterapií sekvenčně nebo konkomitantně. Konkomitantní radiochemoterapie – současné podávání chemoterapie i radioterapie – má sice vyšší toxicitu, hlavním typem toxicity je ezofagitida a hematologická toxicita, ale je účinnější a u malobuněčného karcinomu je dnes pokládána v kombinaci s režimem cisplatina + etopozid za standardní postup. Nejvhodnější je zahájení radioterapie při prvním nebo druhém chemoterapeutickém cyklu. U nemocných vyššího věku nebo u nemocných, u kterých lze předpokládat sníženou toleranci léčby, je bezpečnější sekvenční podání chemoterapie s následnou radioterapií.

U nemocných, u nichž se dosáhlo léčbou kompletní remise, je vhodné profylaktické ozáření mozku (PCI – prophylactic cranial irradiation). Mozek je totiž nejčastějším místem relapsu a profylaktické ozáření snižuje frekvenci mozkových metastáz a mírně prodlužuje i celkové přežívání nemocných. Profylaktické ozáření mozku je možno zvážit i u nemocných, u kterých bylo dosaženo jen parciální remise. U těchto nemocných je však nutno velmi pečlivě zvažovat přidružené nemoci, stav výkonnosti, celkovou prognózu nemocných a jistě není PCI vhodná u nemocných s poruchou mentálních funkcí (9).

Léčba relapsu

I když citlivost dříve neléčených nemocných na chemoterapii je velmi dobrá, u většiny nemocných dojde k relapsu. Ty bývají terapeutickým problémem a příčinou úmrtí většiny nemocných během dvou let od stanovení diagnózy.

Úspěch 2. linie chemoterapie závisí na intervalu mezi ukončením léčby a relapsem a citlivostí na primární léčbu. U nemocných, u kterých bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi na první linii léčby a léčebná odpověď trvala nejméně tři měsíce, je možno očekávat u více než poloviny nemocných dosažení léčebné odpovědi i při použití stejného režimu, který byl podán v indukční léčbě. U nemocných, u kterých nebylo dosaženo léčebné odpovědi na první linii nebo k relapsu došlo dříve než za tři měsíce, je nutno podat jiný chemoterapeutický režim, ale i při změně složení chemoterapie bývají výsledky léčby druhé linie velmi skromné.

Příklady chemoterapeutických režimů pro refrakterní typ relapsu malobuněčného karcinomu

- PP – cisplatina + paklitaxel
- CbPt + P – karboplatina + paklitaxel
- topotekan v monoterapii

Léčba nemalobuněčného karcinomu

Nemalobuněčný karcinom je mnohem častější než malobuněčný typ, v ČR jeho podíl představuje zhruba

75–80%. Hlavní léčebnou modalitou, která poskytuje nejvyšší šanci na dlouhodobější přežívání u nemalobuněčného karcinomu plic, je chirurgická léčba. Většina onemocnění je však diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je radikální chirurgická resekce nemožná. Dalším důvodem nízkého počtu operovaných jsou přidružené nemoci. Za radikální operační výkon je pokládána lobektomie a pneumonektomie, popřípadě vpravo bilobektomie. Z menších, „parenchym šetřících“ výkonů (segmentektomie, klínovitá excize) mají nemocní v indikovaných případech rovněž profit, ale vzhledem k vysokému počtu lokálních recidiv se tyto výkony nepokládají za radikální léčebný postup.

Radikální radioterapie prodlužuje přežívání nemocných bez vzdálených metastáz a v paliativních indikacích zlepšuje kvalitu života.

Chemoterapie má v komplexní léčbě nemalobuněčného karcinomu významné postavení, i když chemosenzitivita tohoto typu je podstatně nižší než u malobuněčného karcinomu. Všeobecně se v současnosti uznává, že by chemoterapeutický režim pro první linii měl obsahovat platinový derivát (cisplatina nebo karboplatina) v kombinaci s lékem 3. generace.

Přidání bevacizumabu k režimu karboplatina + paklitaxel zlepšuje léčebné výsledky chemoterapie prodloužením doby do progresu i celkovou dobu přežívání (15) a byl v srpnu 2007 pro tuto indikaci registrován v EU. U režimu cisplatina + gemcitabin, který je v Evropě více používán, přidání bevacizumabu rovněž zlepšuje léčebné výsledky prodloužením doby do progresu nemoci i zvyšuje pravděpodobnost dosažení objektivní léčebné odpovědi (11).

Některé chemoterapeutické režimy používané u nemalobuněčného karcinomu v první linii léčby:

- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + paklitaxel
- karboplatina + docetaxel
- cisplatina – docetaxel
- cisplatina + vinorelbin
- karboplatina + vinorelbin
- karboplatina + gemcitabin
- cisplatina + gemcitabin

Cytostatická léčba II. linie je podávána především s cílem symptomatické úlevy, i když je prokázáno u vhodně k chemoterapii indikovaných nemocných prodloužení přežití. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed.

V druhé nebo třetí linii je účinná cílená biologická léčba erlotinibem.

Základní zásady výběru vhodné léčebné strategie jsou uvedeny dále podle stadií.

Stadium I.

Chirurgická resekce je modalitou první volby pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic

v prvním klinickém stadiu. Standardní rozsah výkonu je lobektomie.

Radioterapie je používána u nemocných nevhodných k chirurgickému výkonu. Výsledky radikální radioterapie resp. délka přežívání jsou u malých nádorů (T1) jen o málo horší než výsledky resekční léčby.

Po radikální resekcii u stadia I A není nutná žádná další terapie, u stadia I B mají nemocní mírně lepší prognózu při aplikaci adjuvantní chemoterapie.

Stadium II

Stejně jako v prvním klinickém stadiu je radikální operace modalitou první volby. Inoperabilní nemocní s dostatečnou dechovou rezervou jsou indikováni k radioterapii s kurativním záměrem. Stejně jako u stadia I B mají nemocní s adjuvantní chemoterapií mírně, ale statisticky signifikantně, delší přežívání. Je proto nutné nemocným předpokládatelné výhody i očekávatelná rizika vysvětlit a podávat adjuvantní chemoterapii jen u nemocných, kde riziko léčby není zvýšené.

Stadium III A

Pokud je postižení mediastinálních uzlin stanoveno předoperačně, jsou výsledky samostatné chirurgické léčby nedobré s pětiletým přežitím mezi 10–15%. Pokud je postižení mediastinálních uzlin zjištěno až operací, je prognóza lepší, ale celkově je i u kompletně resekováných nádorů stadia III A bez další terapie pětileté přežívání menší než 25%. Většina relapsů je vzdálených, takže se dá předpokládat diseminaci již v době chirurgického výkonu.

U stadia III A bylo opakovaně prokázáno, že kombinace léčebných modalit přináší lepší léčebné výsledky než použití jediné léčebné modalit. I v případech, kdy je kompletní resekce nádoru proveditelná, lze považovat samostatný chirurgický výkon při stadiu III A (N2) za neadekvátní (2). Operace je kombinována s chemoterapií nebo chemoradioterapií. Samostatná pooperační radioterapie u kompletně resekováného nádoru nemá pro nemocné prokázaný benefit. Lze o ní uvažovat v případech nekompletně resekováného nádoru, ale i zde se nyní dává přednost chemoradioterapii.

Neoadjuvantní léčba

Aplikace neoadjuvantní léčby, tzn. podání chemoterapie před chirurgickým výkonem, ve studiích II. fáze klinického zkoušení prokázala možnost prodloužení přežití při tomto postupu (5, 6). Účinnost této strategie se zkoumala ve čtyřech studiích III. etapy klinického zkoušení, ve kterých byla provedena randomizace nemocných mezi chirurgickým výkonem bez nebo s předoperační chemoterapií režimy obsahujícími cisplatinu. Ve třech studiích bylo zaznamenáno u nemocných s neoadjuvantní chemoterapií delší přežití v rameni s chemoterapií (12, 14), ačkoliv v jedné z nich rozdíl nedosáhl statistické významnosti (10). Tato studie

byla totiž předčasně ukončena po zařazení 28 nemocných pro nedostatečný nábor pacientů. I zbývající dvě studie byly kritizovány pro malé počty nemocných, protože byly z etických důvodů předčasně ukončeny, když průběžná analýza ukázala jasnou výhodu neoadjuvantní chemoterapie. Nicméně se koncept neoadjuvantní chemoterapie v druhé polovině 90. let začal pokládat za standardní postup u nemocných ve stadiu III A. Zpochybnění výhodnosti neoadjuvantní léčby přinesly později výsledky poslední studie fáze III. Tato francouzská studie randomizovala nemocné ve stadiu I B, II a III A k předoperační chemoterapii dvěma cykly kombinace MIP (mitomycin C + ifosfamid + cisplatina) nebo rovnou k operaci. V obou větvích byla použita pooperační radioterapie. Mediány doby přežívání (37 a 26 měsíců) ani tříleté přežívání nebyly statisticky významné (3). I když vhodnost neoadjuvantní chemoterapie, především u stadia III A, nebyla zatím vyvrácena, je v současné praxi postupně opouštěna.

Další možný postup u klinického stadia III A je kombinace chemoterapie a radioterapie před vlastním chirurgickým výkonem. U tohoto trimodálního postupu je však nutno počítat s vyšší morbiditou i mortalitou.

U nemocných s rozsáhlým postižením mediastinálních uzlin nebo postižením nejvyšších mediastinálních uzlin, nevhodných k chirurgickému řešení, se používá kombinace chemoterapie a radioterapie.

Předoperační radioterapie se v současnosti používá jen u Pancoastova nádoru, i zde je však účinnější chemoradioterapie.

Adjuvantní léčba

Postupný odklon od neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie byl podmíněn v posledních letech publikovanými studiemi, prokazujícími přínos adjuvantní chemoterapie u kompletně resekovaného nádoru. Nejvýznamnější z publikovaných studií je zřejmě IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) (1). Studie

začala v roce 1995 a původně bylo plánováno zařazení 3300 nemocných, ale pro pomalý nábor bylo rozhodnuto studii ukončit po randomizaci 1867 nemocných. V této studii byli nemocní ve stadiu I, II nebo III randomizováni po kompletní resekci k observaci nebo k chemoterapii jedním ze čtyř chemoterapeutických režimů s cisplatinou (cisplatina + vindezín, cisplatina + vinblastin, cisplatina + etopozid nebo cisplatina + vinorelbin). Pooperační chemoterapie byla povolena podle institucionálních zvyklostí jednotlivých center. Primárním cílem studie byla doba přežívání. Pětileté přežívání bylo vyšší ve větvi s chemoterapií 44,5% vs. 40,4% ($p < 0,03$), medián přežívání byl 50,8 vs. 44,4 měsíce.

Stadium III B

Chirurgická léčba je indikována jen výjimečně a pokud je indikována, je vždy kombinována s jinými léčebnými modalitami. O operaci lze uvažovat, pokud se indukční chemoterapií nebo chemoradioterapií dosáhlo významného snížení stadia. Není však většími randomizovanými studiemi dostatečně doloženo, zda nemocní mají z tohoto postupu užitek, a tak je tento postup nutno pokládat za nestandardní nebo výzkumný.

Standardním postupem u stadia III B je kombinace chemoterapie a radioterapie. V současnosti nelze jednoznačně odpovědět na otázku, zda je z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby vhodnější sekvenční nebo konkomitantní chemoradioterapie. V klinické praxi se používá sekvenční postup, chemoterapie s následnou radioterapií. Stále více studií ukazuje vyšší účinnost konkomitantní radiochemoterapie a lze předpokládat, že se brzy začne pokládat, podobně jako je tomu u malobuněčného karcinomu, konkomitantní radiochemoterapie za standardní postup.

Stadium IV

Chirurgická léčba se ve IV stadiu neprovádí. Výjimku tvoří nemocní s radikálně resekabilní pri-

mární lokalizací nádoru (T1–2, N0–1) a pokud mají izolovanou metastázu v jediném orgánu – v mozku, nadledvině nebo plicích a obě lokalizace (primární nádor a metastáza) je možno radikálně chirurgicky odstranit. Pokud je metastáza v jiných orgánech, chirurgická léčba není vhodná.

U nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS 0–1) je standardním postupem podání kombinované chemoterapie. U nemocných vyššího věku nebo u nichž by byla kombinovaná chemoterapie riziková, je možno podat monoterapii, případně zvážit léčbu cílenou biologickou léčbu erlotinibem. Hodnocení léčebné odpovědi se provádí po dvou cyklech a další pokračování se zvažuje podle efektu a tolerance.

Dlouhodobé přežívání nemocných se vzdálenými metastázami je zcela výjimečné. Léčebný záměr je vždy paliativní s individuálním léčebným přístupem. Vzhledem k tomu, že se jen u velmi malého počtu nemocných dosáhne léčbou dlouhodobého přežívání, je nutno při indikaci chemoterapie pečlivě zvažovat předpokládaný profit a rizika léčby, včetně vlivu léčby na kvalitu života. S nemocnými je nutno otázku léčby a její očekávatelné výsledky otevřeně prodiskutovat a respektovat jejich vztah k uvažované léčbě a individuální preference. U nemocných s generalizovaným nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých by léčba byla sdružena se zvýšeným rizikem, nebo u kterých není z různých důvodů předpoklad dobré spolupráce při léčbě, není v žádném případě neetické chemoterapii nepodávat.

Podpořeno výzkumným záměrem
MZ00000064211.

prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK,
FN Na Bulovce a IPVZ Praha
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: petr.zatloukal@fnb.cz

Literatura

1. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–360.
2. Bunn PA. To treat or not to treat non-small-cell lung cancer patients? Current perspectives. *Oncology* 1999; 13 (dopl. 4): 9–15.
3. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II a IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247–253.
4. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N et al. Randomized trial of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Cisplatin and Etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst* 1991; 83: 855–861.
5. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: Te Sloan Kettering experience with 136 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 35: 1365–1374.
6. Martini N, Kris MG, Gralla RJ. The effect of pre-operative chemotherapy on the resectability of non-small-cell lung carcinoma with mediastinal node metastases. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 45: 370–379.
7. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717.
8. Murray N, Turrisi AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 270–278.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small cell lung cancer. NCCN National Comprehensive Cancer Network, verze 1. 2008, 2007, www.nccn.org, 24–25.
10. Pass HI, Pogrebeniak HW, Steinberg SM et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 53: 992–998.
11. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. BO 17704: a phase III study of first-line cisplatin and gemcitabine with bevacizumab or placebo in patients with advanced or recurrent non-

- squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2 (Suppl 8): S360–S361.
12. Rosell R, Gomez-Godina J, Comps J. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 153–158.
13. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al. Randomized study of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Etoposide and Cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 282–291.
14. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable non-small-cell-lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86: 673–680.
15. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
16. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. In: Hansen HH, Kristjansen PEG (eds.). *Management of small cell lung cancer. Third IASLC Workshop on small cell lung cancer.* Elsevier Amsterdam 1989: 1–8.
17. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumors. International histological classification of tumors. World Health Organisation, Third Edition, Springer, Berlin, Germany, 1999.
18. ÚZIS. Novotvary 2004 ČR. Zdravotnická statistika, ÚZIS, Praha 2007.
19. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother. Rep.* 1973; 4(3): 31–42.