

MANAGEMENT DIAGNOSTIKY A TERAPIE BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU - II. DÍL

doc. MUDr. Miloš Pešek¹, CSc., MUDr. Jindřich Fínek², MUDr. Petr Mukenšnabl³

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

²Radioterapeutické oddělení FN Plzeň

³Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň

V druhé části souborného sdělení se autoři zabývají zásadami chemoterapie nemalobuněčného i malobuněčného karcinomu plic. Seznamují čtenáře s vyšetřeními, která je nutné provést před zahájením onkologické terapie a uvádějí i základní léčebná schémata, užívaná v současnosti. Jako perspektivní se jeví kombinace chemoterapie s radioterapií, zejména pak konkomitantní chemoradioterapie.

U malobuněčných karcinomů jsou uvedeny aktuální perspektivy nemocných v závislosti na stádiu onemocnění i základní léčebné kombinace a zásady radioterapie.

Autoři vymezují roli dalších odborníků v týmu pečujících o nemocné s bronchogenním karcinomem, kteří se podílejí na různých fázích terapie včetně léčby komplikací a terapie podpůrné. Je zde zdůrazněna především úloha praktického lékaře.

Novým směrem v terapii bronchogenního karcinomu je tzv. biologicky cílená léčba, která využívá inhibice buněčných receptorů, např. receptoru pro epidermální růstový faktor.

V závěru článku jsou uvedena preventivní opatření a základní posudková pravidla u nemocných po skončení onkologické léčby.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, chemoterapie, radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie, podpůrná léčba, léčba komplikací chemoterapie, dispenzarizace.

MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LUNG CANCER - PART 2

In Part 2 of the review the authors continue with the principles of chemotherapy of non-small cell and small cell lung cancer. They present the diagnostic procedures which are needed to perform before the initiation of the oncological therapy and basic treatment regimens. A combination of chemotherapy and radiotherapy, especially concomitant chemoradiotherapy, appears to have a good prospect. In small cell lung cancer the current prospect for patients depends on the stage of the disease and the basic treatment combination and principles of radiotherapy are also described. The authors define the role of other specialists in the team who contribute to the care of patients with lung cancer during the different phases of the treatment, including management of complications and the provision of a supportive care. The emphasis is on the role of the general practitioner. Biologically-targeted therapy, an example of which is the blocking of access of growth factors, such as the epidermal growth factor, to their cell receptors, represents a novel trend in the management of lung cancer.

The authors conclude with some preventive measures and the basic assessment rules for patients after completion of their oncological therapy.

Key words: lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, concomitant chemoradiotherapy, supportive therapy, treatment of complications due to chemotherapy, dispensary.

Chemoterapie NSCLC

Je doloženo, že prodloužení života nemocných lze dosáhnout především užitím kombinací obsahujících cisplatinu nebo karboplatinu. Léčebná odpověď (částečná či úplná regrese nádoru, která vede ke snížení stadia) je nejdůležitějším příznivým prognostickým faktorem.

I u nemocných bez objektivně doložitelné remise však často dochází ke zlepšení kvality života. Důvodem je patrně skutečnost, že i nádorové ložisko, které po chemoterapii nezregredovalo, může být při histologickém vyšetření nekrotické či zcela bez nádorových buněk. Většina vyšetřovacích metod, s výjimkou pozitronové emisní tomografie (PET) a scintigrafické metody (MIBI), nemusí být schopna tyto změny detekovat.

I z ekonomického hlediska je chemoterapie výhodná, celkové náklady na léčbu bývají nižší, než když se nemocným poskytne jen podpůrná terapie.

Zásady chemoterapie NSCLC

Léčba má být orientována odpovědí a tolerancí. Počet cyklů chemoterapie se doporučuje při dobrém účinku ob-

vykle v rozmezí 3–6. Navazuje-li na chemoterapii ozařování či operace, zpravidla se za dostačující považují 3 cykly chemoterapie.

Není-li po dvou cyklech chemoterapie patrná regrese nálezu ani zlepšení symptomatologie, je na místě zvážit vhodnost chemoterapie II. linie, jejíž pozitivní přínos pro nemocné je klinickými studiemi prokázán (7).

Vyšetření před plánovanou chemoterapií

Především je nutno morfologicky ověřit nádor, stanovit jeho rozsah a posoudit celkový stav nemocného (kvalita života, kachexie, laboratorní parametry, závažná současně přítomná onemocnění). Vyšetření zahrnutá v algoritmu mají obsahovat i počítačovou tomografii (CT) mozku a scintigrafii skeletu (2, 4). Tam, kde je zjištěn i asymptomatický mozkový metastatický proces či poškození axiálního skeletu, je třeba v léčebném plánu předřadit cílenou léčbu těchto patologických změn před plánovanou chemoterapií. Dříve než rozhodneme o podání chemoterapie, je na místě posoudit vhodnost podpůrné terapie závažných symptomů

či průvodných stavů (bolest, malnutrice, dušnost vyvolaná různými mechanizmy – pleurální či perikardiální výpotek, obstrukce velkých dýchacích cest, anémie, syndrom horní duté žíly, trombóza či embolie plicnice, pneumonie, chronická obstrukční plicní nemoc (8).

Při rozhodování o chemoterapii je třeba vzít v úvahu skutečnost, že její přínos co do prodloužení života lze očekávat především u nemocných s dobrou kvalitou života (PS 0–1). U nemocných s PS 2 se prodloužení života doložit nepodařilo, prokázalo se však dočasné zlepšení kvality života (11). Pacienti starší 70 let mohou být léčeni chemoterapií bez omezení, mají-li dobrou kvalitu života.

Doporučená léčebná schemata

NIP – vinorelbin 25 mg/m² d. 1 a 5, ifosfamid 3 g/m² s mesnou, cisplatina 80 mg/m², d. 1, opakovat od 22. dne. gemcitabin 1250 mg/m² d. 1 a 8, cisplatina 75 mg/m² d. 2, opakovat od 22. dne

gemcitabin 1000 mg/m² 1. a 8. den, **carboplatina** AUC 5 d. 1, opakovat od 22. dne

paclitaxel 200 mg/m² v 3 hod. trvající infuzi, **cisplatina** 100 g/m² d. 1, opakovat od 22. dne, nebo

paclitaxel 200 mg/m² v 3 hod. trvající infuzi, **carboplatina** AUC 6 d. 1, opakovat od 22. dne

monoterapie docetaxel 75 mg/m² d. 1, opakovat od 22. dne
kombinace **docetaxel** 75 mg/m² d. 1, **cisplatina** 75 mg/m² d. 1, opakovat od 22. dne, nebo kombinace **docetaxel** 75 mg/m² d. 1, **carboplatina** AUC 6 d. 1, opakovat od 22. dne

monoterapie gemcitabin – 1250 mg/m² d. 1, 8, 15, opakovat od 29. dne

gemcitabin-carboplatina – nízkodávkovaná varianta:

gemcitabin 375 mg/m² 1. a 8. den, **carboplatina** AUC 2 – 1. a 8. den, opakovat od 22. dne.

Konkomitanti chemoradioterapie nemalobuněčného plicního karcinomu (16)

Cisplatina 80 mg/m² den 1, vinorelbin 25 mg/m², den 1, 8 a 15, během cyklu 2 a 3 redukovat na 12,5 mg/m², opakovat od 29. dne, celkem 4 cykly chemoterapie.

Aktinoterapie, od 4. dne druhého cyklu chemoterapie, 60 Gy/30 fr./6 týdnů, před chemoterapií dne 8 a 15 (cyklus 2) a 1, 8, 15 (cyklus 3).

Intravenózně cisplatina 80 mg/m² 1. den, ifosfamid 1,5 g/m² 1.–3. den, vindesin 3 g/m² 1. den, opakovat od 28. dne, ve dnech 8–19 radioterapie 2 Gy denně.

Indikace chemoterapie

1. Časná stadia nemoci, kde chirurgická léčba nepřichází v úvahu dočasně nebo vůbec.
2. Indukční léčba před resekci – st. IIB, IIIA, někteří pacienti se st. IIIB, eventuálně st. IV po radikálním odstranění solitární metastázy v CNS či nadledvině.
3. Indukční léčba před radioterapií: inoperabilní nemocní se st. IB – IIIB, event. st. IV.
4. Paliativní chemoterapie u nemocných se stadiem IV, s dobrou kvalitou života, kteří mají zájem se léčit.

Chemoterapie II. linie – zavádí se při neúčinnosti nebo selhání úvodní léčby, tedy chemoterapie I. linie či chemoradioterapie u nemocných s dobrou kvalitou života, dobrou hematopoetickou rezervou a zájmem o další léčení. Je doloženo, že chemoterapie II. linie prodlužuje život nemocných a může zlepšit jeho kvalitu (7).

Malobuněčné karcinomy (cca 1/5 všech bronchogenních karcinomů (BCa)) patří z hlediska své biologie k nejzhoubnějším, v naprosté většině již v době stanovení diagnózy nejsou indikovány k chirurgické léčbě. Těžiště terapie je v chemoterapii, která je u ještě lokalizovaných forem kombinována s radioterapií, při dosažení remise choroby se provádí také profylaktické ozáření mozku. Léčba je obvykle založena na kombinaci vepesid-cisplatina.

Současné vyhlídky nemocných s malobuněčnými karcinomy quoad vitam a quoad sanationem

Pacienti s ověřenou extenzivní formou nemoci (vzdálené metastázy) mají vyhlídky na dosažení remise nádorové nemoci cca 50–70%. Dosažení parciální či kompletní remise je příznivým prognostickým ukazatelem, střední doba života nemocných se pohybuje v rozmezí 7–11 měsíců. Dva roky od zahájení léčby přežije cca 10% nemocných, déle než 5 let žije méně než 5% nemocných s takto pokročilou chorobou.

Nemocní s limitovanou nemocí léčení samotnou chemoterapií mají vyhlídky na dosažení remise choroby cca v 80%. Střední délka života od stanovení diagnózy se udává v rozmezí 12–14 měsíců, déle než 2 roky žije cca 20% nemocných, déle než 5 let žije kolem 10% nemocných.

Pacienti s limitovanou nemocí léčení konkomitanti chemoradioterapií mají v současnosti relativně nejlepší vyhlídky na dlouhodobý život či na vyléčení. Jejich frekvence léčebných odpovědí přesahuje 90%, střední doba života od diagnózy se blíží 2 rokům, 5 let přežívá cca 25% takto léčených.

Primární operace s následnou chemoterapií 4–5 cykly chemoterapie má relativně nejlepší vyhlídky co do vyléčení i délky života.

Doporučené léčebné kombinace

Chemoterapie

CDE – cyklofosfamid 1 g/m² d. 1, doxorubicin 45 mg/m² d. 1, etoposid 100 mg/m² 1.–3. den, opakovat od 22. dne

CAV – cyklofosfamid 1 g/m² d. 1, doxorubicin 50 mg/m² d. 1, vincristin 1,4 mg/m², opakovat od 22. dne

PE – cisplatina 80 mg/m² d. 1, etoposid 100 mg/m² d. 1, 3, 5, opakovat od 22. dne

VAP – etoposid 60 mg/m² d. 1.–5., doxorubicin 30 mg/m² d. 1, cisplatina 80 mg/m² d. 1, opakovat od 22. dne

CAVE – cyklofosfamid 1 g/m² d. 1, doxorubicin 50 mg/m² d. 1, vincristin 1,5 mg/m² d. 1, etoposid 60 mg/m² d. 1.–5., opakovat od 22. dne.

Chemoradioterapie

Konkomitanti chemoradioterapie malobuněčného karcinomu plic – limitovaná nemoc:

Cisplatina 30 mg/m² 1.-3. den
 Etoposid 120 mg/m² 1.-3. den
 Opakovat od 22. dne za současného ozařování.

Radioterapie

Ozařovaný objem

Technika: 2 kontralaterální pole s přechodem na dvě pole konvergentní, eventuálně druhá uvedená technika již od počátku podle CT a isodosního plánu. Nejlépe izocentricky.

Dávky a frakcionace: D/fr. = 1,8 Gy, 5 frakcí/tyden, celkem 25 frakcí, tj. do tot. ref. D = 45 Gy. Limit dávky v míše 36 Gy, jeho dodržení bude zajištěno uvedenou změnou techniky nebo blokem ze zadního pole.

Tři týdny po ukončení kombinace pokračovat chemoterapií, např. schéma VAP nebo samotný vepesid-cisplatina, v třítydenních intervalech, max. 3 cykly, následně indikovat u nemocných v kompletní remisi profylaktické ozáření mozku.

Všichni nemocní jsou po skončení onkologické terapie doživotně dispenzarizováni na pracovištích oboru TRN i na pracovištích oboru klinické onkologie a radioterapie, kde léčbu absolvovali.

Praktický lékař může mít hlavní podíl na časném vyhledávání nemocných s BCa. Nemocní ve výše uvedených rizikových skupinách mají být pravidelně kontrolováni a alespoň 1× ročně by u nich měl být proveden skiagram hrudníku.

Tak se zvyšuje šance na záchyt onemocnění v časném stadiu, tito nemocní mají větší naději být léčeni radikálně chirurgicky a tím vzniká i vyhlídka na delší přežití či vyléčení. Praktický lékař může u kuřáků majících snahu se kuřáctví zbavit domluvit návštěvy poraden pro odvykání kouření.

Praktický lékař by měl znát vybavenost a možnosti pracoviště, na které pacienta odesílá, protože diagnostika i terapie BCa je multidisciplinární program. K rozhodnutí o volbě terapie totiž nestačí jen ověřit diagnózu BCa, řada dalších vyšetření umožní teprve určit stadium a rozsah nemoci jakož i únosnost nemocného k operaci či k jiným léčebným postupům. Také zvládání komplikací po chemoterapii a radioterapii obvykle patří do sféry působnosti pracoviště, které tuto léčbu provádí.

Praktický lékař spolupracuje i v období aktivní onkologické léčby s onkologem či radioterapeutem. Chemote-

rapie i radioterapie mohou mít závažné komplikace. Nejčastější z nich jsou poruchy krvetvorby, granulocytopenie, anémie a trombocytopenie, může se objevit i febrilní neutropenie – septické onemocnění při současném granulocytopenii až agranulocytóze. Z dalších závažných komplikací se nejčastěji objevují: poruchy minerálního metabolismu při protražovaném zvracení, selhání ledvinových funkcí, záněty sliznic, radiační ezofagitida a postradiační pneumonitida (8). Na diagnostice těchto stavů se praktický lékař zpravidla účastní (provádí kontroly nemocného, kontroly krevního obrazu během léčby obvykle v týdenních intervalech, kontroly stavu výživy a diurézy nemocného).

Léčením komplikací onkologické terapie se zabývá zpravidla pracoviště, které tuto terapii provádí. Proto je nezbytné, aby bylo pro zvládání komplikací vybaveno.

Novým směrem v terapii bronchogenního karcinomu, především pak nemalobuněčných typů, je takzvaná biologicky cílená terapie. Při ní se využívají zejména inhibitory receptorů pro epidermální růstový faktor (např. ZD 1839), u kterých byl doložen příznivý efekt na kontrolu rozsahu i projevu nemoci (1). Perspektivu zřejmě budou mít i inhibitory angiogeneze a inhibitory metaloproteináz (15).

Prevence bronchogenního karcinomu spočívá především v zanechání kuřáctví tabákových výrobků a dalších kancerogenních vlivů na dýchací cesty ohrožených jedinců (chronické kancerogeny, radon, azbest, znečištěné ovzduší, dieta).

Nemocní po radikální operaci zůstávají zpravidla cca 4–6 měsíců v pracovní neschopnosti, podle rozsahu plicní resekce a podle charakteru vykonávané práce se pak doporučují příslušná omezení. Do 6 měsíců po plicní resekci mají nemocní nárok na příspěvkovou lázeňskou péči (indikační skupina V/1). Nemocní po skončené komplexní onkologické léčbě bez známek recidivy onemocnění mají nárok na příspěvkovou lázeňskou léčbu (indikační skupina I/1). Nemocní léčení konzervativně mohou v případě dosažení remise choroby vykonávat práci zpravidla fyzicky nezatěžující, v hygienicky přiměřených podmínkách. Vzhledem k tomu, že remise bývají většinou krátkodobé, je na místě převedení do invalidního důchodu.

Literatura:

- Baselga J, Yano S, Giaccone G, et al. Initial results from a phase II trial of ZD 1839 (Iressa) as second- and third-line mono-therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (Ideal 1). AACR - NCI - EORTC Miami Beach FL 2001; 2: 630A.
- Demetri G, Elias A, Gershenson D, Fossella F, Greco J, Mittal B, Raschko J, Robertson J. NCCN Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. Oncology, rok 11, (Suppl.) 179–194.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarié E, Gouva S, Paillot N, Bréchet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchâtre M, Coëtmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C. Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery Compared With Primary Surgery in Resectable Stage I (Except T1N0), II and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2002; 1: 247–253.
- Edelman MJ. Practice Guidelines for Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Oncology Special Edition 2000; vol 3: 28–34.

- Esnaola NF, Lazarides SN, Mentzer SJ, Kuntz KM. Outcomes and Cost-Effectiveness of Alternative Staging Strategies for Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2002; 1: 263–273.

- Fanta J, Lichtenberg J, Pešek M, Mostecký H, Štátný B, Melinová L, Navrátil M. Naše zkušenosti s chirurgickou léčbou plicní rakoviny v letech 1962–1982. Rozhledy v chirurgii 1984; 6: 408–412.
- Fossella FN, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol 2000; 18: 2354–2362.
- Klener P, Vorlíček J, et al. Podpůrná léčba v onkologii. Nakladatelství Galén Praha 1998: 229.
- Marel M, Melinová L, Štátný B, Čermák S, Schützner J, Demeš P. Výsledky resekční léčby bronchogenního karcinomu – retrospektivní studie 1985–1990. Stud Pneumol Phtiseol 1993; 3: 171–179.

- 10.** Rendina NA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 225-233.
- 11.** Rosell R. Managing poor performance non-small-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 2001; 12: 1659-1661.
- 12.** Rosell R, Felip E, Maestre J, Sanchez JM, Sanchez JJ, Manzano JL, Astudillo J, Taron M, Monzo M. The role of chemotherapy in early non-small-cell lung cancer management. *Lung Cancer IASLC* 2001; 34: 63-74.
- 13.** Rubins JB, Ewing SL, Leroy S, Humphrey EW, Morrison V. Temporal trends in survival after surgical resection of localized non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 28: 21-27.

- 14.** Rusch VW. Evidence-Based Outcomes for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Resection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Med* 2000; 5: 433-441.
- 15.** Shepherd FA. Angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer. *Lung Cancer IASLC* 2001; 34 81-89.
- 16.** Zatloukal P, et al. A randomized phase II study with concurrent versus sequential radiochemotherapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29 (suppl. 1): 389.
- 17.** Hansen HH. Textbook of Lung Cancer IASLC Martin Dunitz Ltd London 2000: 442.