

BRONCHOGENNÍ KARCINOM: NOVÉ TRENDY V DIAGNOSTICE A TERAPII

Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice, Plzeň

Autor uvádí základní epidemiologické údaje týkající se karcinomu plic, jeho symptomatologii a rizikové skupiny obyvatel. K základním vyšetřovacím metodám při podezření na tuto nemoc řadí anamnézu a fyzikální vyšetření, skiagram hrudníku ve dvou projekcích, bronchologii a výpočetní tomografii hrudníku. V práci jsou dále uvedeny technické a personální požadavky pro výstavbu centra zaměřeného na diagnostiku a terapii bronchogenního karcinomu. Autor klade důraz především na mezioborovou spolupráci. Internisté a kardiologové se významně podílejí na předoperační přípravě nemocných, významnou roli v diagnostice i terapii hrají praktičtí lékaři. Autor předkládá algoritmus terapeutických postupů u nemalobuněčného i malobuněčného karcinomu plic a moderní trendy v diagnostice a terapii (adjuvantní chemoterapie po operaci, funkční zobrazování nádorů, roli chemoterapie I. a II. linie, profylaktického ozáření mozku) a zmiňuje i novou modalitu – biologicky cílenou léčbu. V závěru práce uvádí ještě význam kuřáctví tabáku a diskutuje příčiny výjimečně špatné prognózy karcinomu plic. Klíčová slova: bronchogenní karcinom, chemoterapie, radioterapie, chirurgická léčba, adjuvantní chemoterapie, biologicky cílená léčba.

BRONCHOGENIC CARCINOMA: NEW TRENDS IN DIAGNOSIS AND THERAPY

The author presents basic epidemiologic data concerning lung cancer, its symptoms and population at risk. The essential of diagnosis in the suspected cases are a history, physical exam, chest X-ray in 2 projections, bronchoscopy and computed tomography of the chest. In the article we can find technical and staff requirements for equipment of a centre for diagnosis and treatment of bronchogenic carcinoma. The author emphasizes especially interdisciplinary approach. Internists and cardiologists play an important role in preoperative preparation of patients, general practitioners in diagnosis and therapy. The author suggests an algorithm of therapeutic steps in non-small cell and small cell lung carcinoma and modern trends in diagnosis and therapy (adjuvant chemotherapy after surgery, functional imaging of tumours, roles of first and second line chemotherapy, prophylactic radiotherapy of brain and he mentions also a new approach – biologically targeted therapy. At the end of the article the author describes a role of tobacco and discusses aetiology of exceptionally poor prognosis of lung cancer.

Key words: bronchogenic carcinoma, chemotherapy, radiotherapy, surgical treatment, adjuvant chemotherapy, biologically targeted therapy.

Bronchogenní karcinom je v současnosti nejčastějším zhoubným nádorem u mužů a u žen v USA je příčinou více úmrtí, než karcinomy prsu, dělohy a ovarií dohromady (14). Ve Spojených státech amerických bylo v roce 2004 diagnostikováno 173 700 nových případů onemocnění a tato nemoc byla v téže roce příčinou 160 440 úmrtí (10). V České republice jsou k dispozici údaje za rok 2002. Incidence u mužů byla 4 536, t. j. 91,4 na 100 000 mužů, u žen 1 405, t. j. 26,8 na 100 000 žen. Mortalita ve stejném roce byla 4 268 u mužů (86,0/100 000) a u žen 1273, t. j. 24,3/100 000 žen (13). V době stanovení diagnózy má již bezmála 40 % nemocných vzdálené metastázy a 35 % pacientů nádorové postižení uzlin mezihrudí. Pětileté přežití všech nemocných s touto diagnózou dosahuje ve Spojených státech 12–15 %, zatímco v České republice je to jen 5–7 %. V posledních letech jsme svědky stabilizace až poklesu incidence této choroby u mužů, incidence se však zvyšuje po řadu desetiletí v ženské populaci. Ve Spojených státech činí úmrtnost žen na bronchogenní karcinom (dále BCa) 29 % všech úmrtí žen na zhoubné novotvary (7).

- hemoptýza (i minimální)
- chrapot
- úbytek na váze
- dušnost
- bolest na hrudi (při vyloučení mimoplicní příčiny)
- nově vzniklé vertebrogenní bolesti, zejména s vyzařováním do horních končetin (Pancoastův tumor)
- zduření nadklíčkových uzlin
- otok hlavy, krku a horních končetin (syndrom horní duté žíly)

Je třeba mít na paměti, že u řady nemocných může onemocnění BCa probíhat dlouhou dobu asymptoticky. Někdy přivádějí pacienta k lékaři až příznaky vyvolané vzdálenými metastázami (metastázy do mozku či do páteře). Jindy má nemocný jen zdánlivě nevýznamné obtíže (únava, nechutenství), k relativně častým příznakům patří i zvýšené teploty nejasného původu.

Z takzvaných paraneoplastických projevů se nejčastěji setkáváme s hypertrofickou osteoartrózi (paličkovité prsty), mohou se objevit i bolesti kloubů, kožní změny a vzácně i gynekomastie.

- osoby s anamnézou profesionální expozice karcinogenních vlivů (ionizující záření, chemické karcinogeny, azbest a další)
- osoby s dříve prodělaným bronchogenním karcinomem
- osoby s preexistujícím plicním onemocněním (anamnéza prodělané tuberkulózy, fibrotizující plicní procesy, chronická obstrukční plicní nemoc aj.)
- osoby s rodinným výskytem BCa

3. Základní vyšetřovací metody u nemocného s podezřením na bronchogenní karcinom

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- skiagram hrudníku ve dvou projekcích
- bronchoskopie
- CT hrudníku

Pokud je nález z některé ze základních vyšetřovacích metod kompatibilní s možností přítomnosti BCa, je nutno nemocného neprodleně odeslat na pracoviště specializované na diagnostiku plicních nádorů. Vyšetřovací proces zahrnuje nejen stanovení diagnózy onemocnění včetně jeho morfoloické verifikace, ale i zjištění stupně lokální pokročilosti nádoru a eventuální přítomnost vzdálených metastáz.

1. Alarmující příznaky:

- chronický kašel

2. Rizikové skupiny

- kuřáci po 45. roce věku

Technické předpoklady

Pracoviště oboru TRN s odpovídajícím:

- diagnostickým komplementem (bronchoskopické pracoviště provádějící flexibilní i rigidní bronchoskopie s odběry na cytologii a histologii, provádějící perbronchiální punkce, s možností pořízení videozáznamu a cílených odběrů pod rtg kontrolou a sono (bronchoskopie, transparietální biopsie, cytologická laboratoř – laboratoř funkční diagnostiky)
- operačním zázemím pro torakochirurgii – diagnostické výkony – videoasistovaná torakoskopie, videoasistovaná mediastinoskopie
- dosažitelností peroperační biopsie
- odpovídající intenzivní pooperační péči (ARO).

Jiné předpoklady

Komplement:

- dostupnost hematologické a biochemické laboratoře 24 hodin denně
- dostupnost standardních zobrazovacích metod (RTG, CT, NMR) 24 hodin denně
- dostupnost histopatologické laboratoře s peroperační biopsií
- dostupnost mikrobiologického vyšetření, dostupnost pneumologické, interní, kardiologické, chirurgické, ARO, konziliární služby 24 hodin denně.

Personální a kvalifikační předpoklady pro komplexní diagnostiku a léčbu:

- pneumoftizeolog: specializace v oboru, nástavbová atestace
- lékař s nástavbovou atestací z klinické onkologie
- radioterapeut (konziliář) nejvyšší specializace v oboru
- hrudní chirurg (konziliář) nejvyšší specializace v oboru
- histopatolog (konziliář) nejvyšší specializace v oboru
- pneumologický cytolog: dosažená funkční odbornost oboru TRN
- radiodiagnostik (konziliář) nejvyšší specializace v oboru
- broncholog: dosažená funkční odbornost oboru TRN
- odborník pro funkční vyšetření plic: dosažená funkční odbornost oboru TRN
- internista s vyšší specializací
- kardiolog
- sekundární lékaři, instrumentářky, zdravotní sestry, laborantky.

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

Praktický lékař spolupracuje i v období aktivní onkologické léčby s onkologem či radioterapeutem. Chemoterapie 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 současné granulocytopenii až agranulocytóze. Z dalších závažných komplikací se nejčastěji objevují: poruchy minerálního metabolismu při protahovaném zvracení, selhání ledvinových funkcí, záněty sliznic, radiční esofagitida a postradiční pneumonitida. 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, jak je výše uvedeno, nezbytné, aby bylo pro zvládání komplikací vybaveno.

Nemalobuněčné karcinomy plic (epidermoidní karcinom, adenokarcinom, anaplastický velkobuněčný karcinom)

Přehled uvádí tabulka 1.

Jaké jsou tedy současné trendy v diagnostice a terapii bronchogenního karcinomu?

1. Diagnostika i terapie je směřována do velkých center. Jak vyplývá z požadavku na vybranost uvedených center, jde o týmovou spolupráci odborníků mnoha oborů. Cílem této spolupráce je rychlé a přesné stanovení typu a stadia nádoru v bezprostřední návaznosti na léčebný plán.

Za nejúčinnější terapii se i nadále pokládá radikální operace s disekcí nitrohrudních uzlin. Zde je třeba zdůraznit především nutnost rychlé a přesné diagnostiky. K předoperačním vyšetřením patří kromě bronchoskopie, CT vyšetření hrudníku i CT či sonografie nadklíčků, jater, ledvin a nadledvin, u symptomatických nemocných i CT či MRI mozku a scintigrafie skeletu. S ohledem na dynamiku nádorové nemoci je třeba mít tato vyšetření, a samozřejmě i předoperační vyšetření

a přípravu k operaci provedené tak, aby operace mohla být uskutečněna do dvou týdnů od stanovení diagnózy. Prodloužení intervalu mezi provedenými vyšetřeními nad tuto mez snižuje jejich spolehlivost a může být důvodem opakování, zejména bronchoskopie a výpočetní tomografie. Tato opakování znamenají ve svém důsledku větší zátěž nemocného, oddálení operace a tím zhoršení prognózy choroby i zvýšení nákladů na terapii. Stále větší roli v diagnostice rozsahu choroby hraje pozitronová emisní tomografie – FDG – PET, v kombinaci s výpočetní tomografií, a výhledově i magnetická rezonance s použitím gadoliniových chelátů – tzv. funkční zobrazení BCa (10).

Radikální chirurgická léčba je s výjimkou nemoci st. IA (pT1pN0pM0) doplňována o adjuvantní chemoterapii s využitím dubletních kombinací cytostatik tzv. III. generace (vinorelbin, paklitaxel) s platinovými deriváty (cisplatin, karboplatin). V současnosti potvrdily významný přínos adjuvantní chemoterapie již čtyři multicentrické randomizované studie fáze III (10). Naproti tomu koncepce indukční předoperační chemoterapie, dosud doporučovaná u stadia IIIA, byla částečně zpochybněna skutečností, že ve studii van Meerbeecka a spol. fáze III nebylo doloženo lepší přežití nemocných léčených chemoterapií a operací ve srovnání s nemocnými léčenými chemoterapií a následnou radioterapií (5).

V současnosti se proto jeví účelné indikovat primární chirurgickou léčbu podle možnosti provést radikální resekci ve smyslu odstranění všech makroskopicky postižených nádorových lézí, následně pak podávat adjuvantní chemoterapii. Není-li výše uvedená operace proveditelná primárně, je na místě indukční chemoterapie s konkomitantní či sekvenční radioterapií (3). V případě perzistence metabolicky aktivní zbytkové nemoci po chemoterapii i radioterapii je pak možné zvážit ještě možnost následné operace.

Radioterapii je možno indikovat s kurativním i paliativním záměrem dle výše uvedeného schématu. Indikací paliativní léčby jsou i metastázy do mozku, metastatické postižení skeletu, komprese velkých dýchacích cest a syndrom horní duté žíly.

Chemoterapie je uznávanou a účinnou léčebnou metodou u lokálně pokročilé a metastazující

Tabulka 1. Klinické stadium a doporučená terapie (1)

KLINICKÉ STADIUM					
In situ	I	II	IIIA	IIIB	IV
LÉČEBNÝ POSTUP					
CH	CH	CH	CH	CH	CH
PDT	RT	CH→CT	CH→CT	CHRT	
elektrokoagulace	CH→CT	CH→RT*, O	CT→CH*	CT + RT	
kryoterapie	CT→CH*	CT→CH*	CH→CTRRT*	(RT)	
			CT+RT→CH		
			CH→RTO		
			CT+RT		
			(RT)		

Legenda: CH – chirurgická léčba, CT – chemoterapie, RT – radioterapie, CHRT – chemoradioterapie, PDT – fotodynamická léčba, * – doporučeno v rámci klinických studií, O – při nekompletní resekci.

nádorové nemoci. Využívá se k ní různých dubletních kombinací cytostatik III. generace (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin) s platinovými deriváty (cisplatina, karboplatina). Léčba se řídí podle Zásad léčby cytostatiky, vydávaných ČOS, maximálně je vhodné podávat až 6 cyklů chemoterapie (2, 8, 13). Vždy je však třeba přihlížet při její indikaci k výsledkům standardně vyšetřované kvality života nemocných.

U nemocných, kteří příznivě reagovali na léčbu a následně u nich došlo k progresi nádoru, je za předpokladu dobré kvality života vhodné podat chemoterapii II. linie. V klinických studiích fáze III byla doložena účinnost docetaxelu a v poslední době i pemetrexedu.

Biologicky cílená léčba s využitím inhibitorů tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor je novou léčebnou modalitou u nemalobuněčného BCa (12). Léčba preparáty gefitinibem (Iressa) a erlotinibem (Tarceva) vedla u části populace chemoterapií předléčených nemocných k prodloužení života a ke zlepšení jeho kvality (4). Jako prediktory účinnosti těchto léků jsou známy mutace genu pro EGFR a zmnožení kopií tohoto genu v nádorové buňce. Biologicky cílená léčba se dle současných konsensů indikuje u nemocných v celkově dobrém stavu, po selhání chemoterapie I. a II. linie. Je dokladována lepší účinnost u žen, nekuřáků či bývalých kuřáků a u nemocných s adenokarcinomy a bronchioloalveolárními karcinomy. Zatímco oba zmíněné deriváty anilinochinazonu není vhodné kombinovat s chemoterapií, monoklonální protilátka cetuximab (proti extracelulární doméně EGFR) se osvědčila zatím ve studiích fáze II právě v kombinaci s chemoterapií vinorelbin – cisplatina. V současnosti je cetuximab (Erbix) u nás registrován pro léčbu kolorektálního karcinomu a v brzké době se očekává i registrace pro nemalobuněčný BCa. Další přínos lze očekávat od doplnění dosavadní léčby o inhibitory vaskulogeneze.

V paliativní léčbě BCa se uplatňují i některé lokální léčebné zásahy. Jde především o léčbu stenóz velkých dýchacích cest (laserová koagulace, kryoterapie, brachyradioterapie, endobronchiální stenty). Do oblasti invazivní radiologie patří aplikace stentů horní duté žíly a lokální trombolýza při trombóze této žíly. Talkáš pleury bývá úspěšným řešením pro většinu nemocných s rychle se doplňujícími nádorovými pohrudničními výpotky. Tyto postupy zpravidla předcházejí před chemoterapií či radioterapií, někdy však přicházejí v úvahu i po vyčerpání možností obou těchto modalit (9).

Malobuněčný karcinom plic

Tvoří cca 20–25% podskupinu ze všech karcinomů plic. Jde o nádor neuroendokrinního původu, pro který je charakteristický rychlý agresivní růst a časný vznik metastáz.

Základem jeho léčby je kombinovaná chemoterapie, u limitovaných forem onemocnění

kombinovaná s radioterapií, u velmi časných stadií přichází v úvahu i léčba chirurgická doplněná o adjuvantní chemoterapii. Při dosažení kompletní remise u limitovaných forem onemocnění je indikováno profylaktické ozáření mozku. Při relapsu či recidivě nemoci je u většiny nemocných indikována chemoterapie druhé linie. V chemoterapii se nejčastěji uplatňují dubletní schémata (cisplatina-etopozid, karboplatina-etopozid, ve druhé linii pak cisplatina-paklitaxel, eventuálně cisplatina-irinotekan) (14).

Kuřáctví tabáku, zejména cigaret, je pokládáno za výjimečně silný příčinný faktor pro vznik BCa. Nicméně vyloučíme-li jiné možné příčiny, jako například profesionální expozici kancerogenů, jen asi 10–20% dlouholetých kuřáků v populaci BCa skutečně onemocní. Avšak ani zanechání kuřáctví nemusí být u této ohrožené podskupiny kuřáků, kterou lze identifikovat pomocí genetických vyšetření, zárukou, že je tento zhoubný novotvar nepostihne. V řadě západních zemí se zjišťuje, že až 50% všech karcinomů plic se diagnostikuje u kuřáků bývalých či u nekuřáků (12). Prokázaným významným rizikovým faktorem je zde i pasivní kouření. Chromozomální změny navozené kancerogeny tabákového kouře mohou být zřejmě ireverzibilní a doba latence mezi jejich vznikem a manifestací karcinomu plic může činit až desítky let. Je tedy zřejmé, že užitek programů pro odvykání kuřáctví tabáku, které začínají fungovat i v České republice, se může projevit až v průběhu několika desetiletí. Tím spíše, že bylo prokázáno, že jde o onemocnění, které častěji postihuje jedince s nižším socioekonomickým statusem a nízkým stupněm dosaženého vzdělání (1). U těchto jedinců nejen, že je účinnost programů pro zanechání kouření méně znatelná, ale zjišťují se zde i další rizikové konstelace faktů, jako je složení diety a častější profesionální expozice kancerogenů. Proto je zřejmě nízký socioekonomický status častěji sružen s pokročilejšími stadii karcinomu v době stanovení diagnózy.

Literatura

1. Alberg AJ, Brock MV, Samer JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, No. 14: 3175–3185.
2. Česká onkologická společnost ČLS JEP: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Brno, 15. 6. 2005.
3. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality Therapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, No. 14: 3257–3269.
4. Jähne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Treatment and Tumor Biology. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, No. 14: 3227–3234.
5. van Meerbeeck J, Schil PV, Kramer G, et al. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *Lung Cancer*, Vol. 49, Suppl. 2, 2005, s. S4 No P15.
6. Meyerson M, Carbone D. Genomic and Proteomic Profiling of Lung Cancers: Lung Cancer Classification in the Age of Targeted Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, No. 14: 3219–3226.
7. Patel JD. Lung Cancer in Women. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, Number 14: 3212–3218.
8. Pešek M. Aktualizace doporučených léčebných postupů u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 64, 2004; 3: 144–150.
9. Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom. Galén Praha 2002, ISBN 80-7262-115-7, 235.
10. Pisters KMW, Le Chevalier T. Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 23, No. 14, 2005, str. 3270–3278.
11. Shankar LK, Sullivan DC. Functional Imaging in Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, No. 14: 3203–3211.
12. Shepherd FA. A Targeted Approach to Reducing Lung Cancer Mortality. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; Vol. 23, No. 14: 3173–3174.
13. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2005, NOR ČR: Novotvary 2002 ČR.
14. Zatloukal P. Chemoterapie karcinomu plic. *Farmakoterapie* 1/2005; 76–80.

Položíme-li si otázku, proč je BCa tak infaustním novotvarem, nabízejí se následující odpovědi:

Špatná prognóza karcinomu plic patrně souvisí se zvláštnostmi plicní mikroanatomie. Plice, které mají vysokou denzitu krevních a lymfatických cév, nepředstavují účinnou anatomickou bariéru proti lokálnímu růstu a invazi nádoru, který se snadno šíří krevní a lymfatickou cestou. Počáteční, často dlouhá asymptomatická fáze nemoci se přičítá na vrub imunosupresi a dalším účinkům vyvolaným inhalovanými kancerogeny. Zřejmě také proto se běžné symptomy karcinomu plic objevují v pozdějších, zpravidla nekurabilních stadiích nemoci.

Léčebné ovlivnění progresu nádoru znamená současný účinný zásah na třech úrovních – místní šíření nádoru, tedy ovlivnění přímé invaze nádoru do okolní tkáně, lymfatické, v oblasti regionálních lymfatických uzlin, a v oblasti hematogenní, tedy cestu z cév, které vyživují nádor, do vzdálených orgánů. Tyto tři směry šíření předpokládají rozdílnou genetickou výbavu několika subpopulací nádorových buněk, třebaže tyto mají velmi podobné programy ve všech směrech invaze. Jde zejména o rozpoznání matrix, její degradaci, migraci i skrze ni a vytvoření imunorezistence. Různé typy nádorů tak mají podobnou taktiku, ale při svém šíření využívají rozdílné molekulární nástroje. Připočteme-li k již zmíněným faktorům ještě značné rozdíly v citlivosti k současně užívaným lékům, která se navíc může v průběhu protinádorové léčby měnit – selekce rezistentních klonů – zdá se být snáze pochopitelné, proč hledání účinných léků a jejich kombinací prochází tolika úskalími.

Kromě podrobné morfologické klasifikace karcinomů plic se již objevily i údaje o značně rozdílné genetické výbavě těchto nádorů (6). Pravděpodobně tyto nové informace v blízké budoucnosti umožní volit individuální léčebné postupy „na míru“ nemocným s různými typy, stadii a genetickou expresí nově objevených faktorů.