

Současná situace a pokroky v diagnostice a léčbě bronchogenního karcinomu

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

Klinika TRN, FN Plzeň

V přehledovém článku autor referuje o epidemiologii, rizikových faktorech, morfologii, symptomech, diagnostice a terapii bronchogenního karcinomu s přihlédnutím k aktuální situaci v České republice. Česká republika patří mezi země se středně vysokým procentem každodenních kuřáků v populaci a mezi země s nejvyšším výskytem bronchogenního karcinomu ve světě. Je zde i jedno z nejvyšších procent pokročilých stadií v době stanovení diagnózy ve světě – 81 % a z toho vyplývající nízká operovanost této choroby – cca 12 %.

Klíčová slova: karcinom plic, epidemiologie.

Current situation and advances in diagnosing and treatment of bronchogenic carcinoma

In a systematic overview, lung cancer epidemiology, risk factors, morphology, symptoms, diagnostic procedures and therapeutic schedules are presented. Actual situation in Czech republic is compared with other countries. In Czech republic, there is higher percentage of every day smokers in population, Czech republic belongs to the countries having highest lung cancer incidence. There is also very high incidence of advanced and metastatic stages of disease (81 %) and consequently low resectability rate of this disease (12 %).

Key words: lung cancer, epidemiology.

Interní Med. 2009; 11(6): 272–275

Bronchogenní karcinom je v současnosti nejčastějším zhoubným novotvarem ve světě, který se podílí na celkové úmrtnosti přibližně 5 %. I když je u mužů častějším zhoubným nádorem karcinom prostaty a u žen karcinom mléčné žlázy, úmrtnost na karcinom plic převyšuje součet úmrtností na oba tyto nádory včetně úmrtnosti na kolorektální karcinomy (van Kleven). Zatímco na začátku 20. století byl tento nádor velmi vzácný, dramatický vzestup jeho incidence a úmrtnosti na něj vedl k tomu, že je označován za jeden z velkých epidemií 20. století.

V roce 2006 bylo v Evropské unii hlášeno u mužů celkem 292 200 nových onemocnění (17,2 % ze všech hlášených zhoubných novotvarů) a u žen 94 100 (6,3 % všech hlášených zhoubných nádorů). V témže roce bylo hlášeno úmrtí na bronchogenní karcinom u 253 300 mužů a 81 500 žen (26,6 % a 10,9 % ze všech hlášených úmrtí na zhoubné nádory).

Příčina onemocnění není známa, jsou však známy **rizikové faktory a příčinné souvislosti**.

Kouření tabáku je hlavním faktorem odpovědným za vysokou incidenci bronchogenního karcinomu (1). Existuje přímá korelace mezi množstvím vykouřeného tabáku, hloubkou inhalace, počtem let kouření a incidencí bronchogenního karcinomu. Riziko plicního karcinomu je 60x větší pro kuřáka 40 cigaret denně, který kouří 20 let ve srovnání s nekuřákem. Tabákový kouř obsahuje iniciátory a promotory kancerogeneze.

Další rizikové faktory

Významný vztah ke vzniku bronchogenního karcinomu má i znečištění vzduchu (NO_2 a SO_2), dále pak pracovní expozice škodlivinám, tzn. sloučeninám arzenu, chromu, olova, mědi, niklu, z organických sloučenin lze zmínit např. methyletery a yperit. Fyzikálními kancerogeny jsou zejména azbest a dceřinné produkty rozpadu radia – v současnosti se prudce snižuje incidence karcinomů plic u dřívějších pracovníků v uranových dolech, význam může mít spíše radioaktivita uvolňovaná z podloží do obytných zařízení.

Rizikový faktor pro vznik bronchogenního karcinomu představují i některá plicní onemocnění (chronická obstrukční plicní choroba, idiopatické intersticiální pneumonie a silikóza).

Hlavní rizikový faktor pro vznik bronchogenního karcinomu – kuřáctví – je v české populaci významně zastoupen (tabulka 1) (2).

Tabulka 1. Kuřáctví (% každodenní kuřáci)

Nízká (< 25)	Střední (25–30)	Vysoká (> 30)
Švédsko	Česká republika	Maďarsko
Finsko	Francie	Holandsko
Belgie	Irsko	Německo
Švýcarsko	Anglie	Rusko
Rakousko	Dánsko	Řecko
Itálie	Španělsko	
Norsko	Polsko	
Austrálie	Japonsko	
Brazílie		
Mexiko		
Nový Zéland		

Česká republika patří celosvětově k zemím s vysokou incidencí tohoto nádoru (tabulka 2).

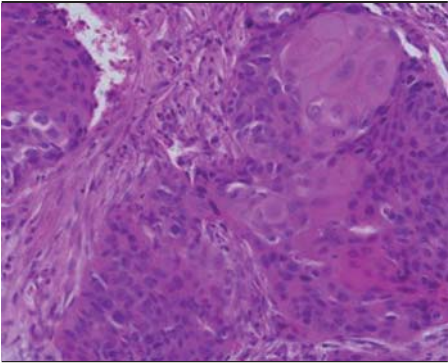
Morfologie hrudního karcinomu je značně pestrá: WHO klasifikace 2002 (3) definuje celkem 80 primárních plicních a pleurálních typů zhoubných nádorů, k tomu je třeba brát v rámci diferenciální diagnostiky do rozvahy dalších cca 100 různých typů nádoru, které vycházejí z mezihrudí, především z brzlíku, lymfatických uzlin a srdce. V diferenciální diagnostice je dále třeba odlišit metastázy mnoha nádorů primárně mimoplicní lokalizace.

Plíce je často místem metastáz solidních nádorů díky svému značnému prokrvení a absenci anatomických překážek šíření nádorových buněk. Nejčastějšími nádory metastazujícími do plic jsou nádory prsu, GIT, štítnice, ledvin, zárodečných žláz, dělohy a kůže (maligní melanom).

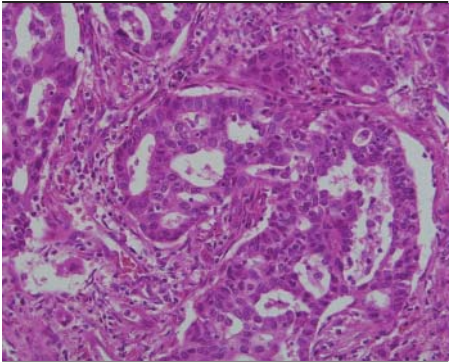
Tabulka 2. Stanovené incidence bronchogenního karcinomu na 100 000 obyvatel, 2006

Nízká (< 40)	Střední (40–50)	Vysoká (> 50)
Švédsko	Německo	Itálie
Portugalsko	Španělsko	Řecko
Finsko	Norsko	Česká republika
Rakousko	Francie	Rusko
Švýcarsko	Anglie	Dánsko
Austrálie	Irsko	Belgie
Brazílie	Holandsko	Polsko
Japonsko		Maďarsko
Mexiko		
Nový Zéland		

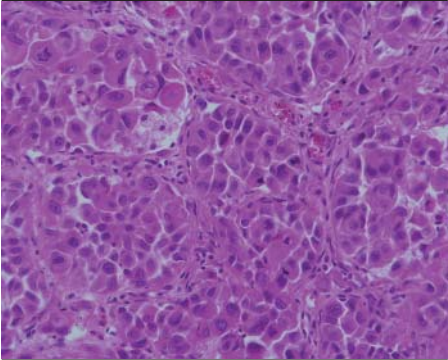
Obrázek 1. Epidermoidní karcinom



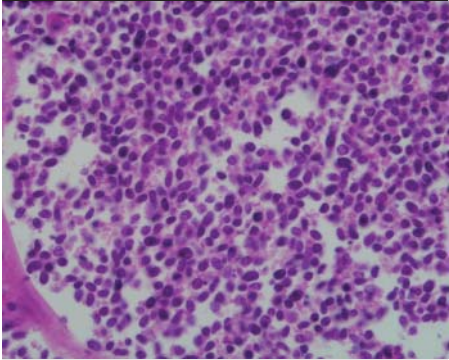
Obrázek 2. Adenokarcinom



Obrázek 3. Velkobuněčný karcinom



Obrázek 4. Malobuněčný karcinom



Nejčastější typy karcinomu plic: nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) zahrnuje tyto kategorie:

Squamózní karcinom (~30 %) (obrázek 1) je nejčastějším typem nádoru plic u mužů, jeho incidence významně koreluje s kouřením (dose dependent), v jeho vývoji je charakteristický trend lokálního šíření. Buňky tohoto nádoru jsou častěji detekovány ve sputu. Při genetickém vyšetření nádorové tkáně je charakteristická vysoká exprese genů kódujících proteiny s detoxikačními a antioxidačními vlastnostmi.

Adenokarcinom (30–50 %) (obrázek 2) je nejčastějším typem nádoru plic u žen a u nekuřáků, charakteristická je spíše periferní lokalizace. V posledních desetiletích je patrná jeho celosvětově stoupající incidence, analogický vývoj pozorujeme i v České republice. Genetická vyšetření odhalují vysokou expresi genů kódujících proteiny spojené s malými dýchacími cestami a se vztahem k imunitní odpovědi. Ze získaných mutací se častěji prokazují mutace KRAS a v závislosti na typu populace i mutace genu pro EGFR. Bronchioloalveolární karcinom je jedním z relativně málo častých podtypů tohoto nádoru.

Velkobuněčný karcinom (10–25 %) (obrázek 3) sestává z primitivních, nediferencovaných buněk, častěji bývá lokalizován v periférii plicního parenchymu, mívá vysokou tendenci k metastazování. Jednou z jeho variant může být velkobuněčný neuroendokrinní karcinom.

Malobuněčný karcinom (SCLC) (obrázek 4) – jeho frekvence výskytu představuje přibližně 20 % všech karcinomů plic, jeho incidence se v posledních letech spíše snižuje. Vzniká téměř výlučně u kuřáků a vzestup jeho incidence je naopak častější u žen. Tyto nádory nejčastěji vznikají v centrálních partiích hrudníku, jsou biologicky značně agresivní, s tendencí k časně diseminaci. Nádor se počítá k nádorům potenciálně chemokurabilním, i když pravděpodobnost vyléčení je relativně nízká. Zpočátku bývá malobuněčný karcinom většinou chemosenzitivní, později se stává rezistentním na chemoterapii. Existují však i chemorefrakterní varianty s vysoce zhoubným průběhem.

Průběh nemoci

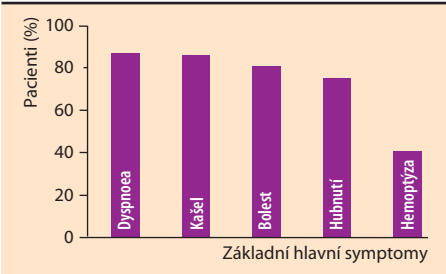
Karcinomy plic patří k nejzhoubnějším novotvarům. Jejich vývoj závisí na času tzv. zdvojení nádoru, který se obvykle pohybuje mezi 30 dny až šesti měsíci. Nádor o průměru 0,5–1 cm, který je na hranici možností detekce, již obsahuje kolem jednoho bilionu nádorových buněk. Obvykle trvá několik měsíců až několik let, než nádor dosáhne této velikosti. Pravděpodobnost dlouhodobého přežití závisí zejména na stadiu onemocnění v době stanovení diagnózy (tabulka 3).

Hlavní symptomy karcinomu plic jsou uvedeny na grafu 1. Mohou se vyskytovat ojediněle či v různých kombinacích. Zákeřnost karcinomu plic spočívá zejména v relativně dlouhodobém bezpříznakovém období, mnohdy bývají některé

Tabulka 3. 5leté přežití podle TNM statusu NSCLC

Stadium	TNM klasifikace	Pětileté přežití (%)
IA	T1N0M0	61
IB	T2N0M0	38
IIA	T1N1M0	34
IIB	T2N1M0 nebo T3N0M0	24
IIIA	T1–3N2M0 nebo T3N1M0	13
IIIB	T4N...M0 nebo T...N3M0	5
IV	T...N...M1	1

Graf 1. Hlavní symptomy karcinomu plic



příznaky (dušnost či kašel) pacienti podceňovány. Bývá tomu tak zejména u pacientů, kteří jsou dlouholetými silnými kuřáky.

Diagnóza karcinomu plic a určení stadia onemocnění

Při vyšetření vycházíme z osobní a rodinné anamnézy, pozornost věnujeme rodinnému výskytu onemocnění, pracovní anamnéze a symptomatologii. Důležitý význam má i fyzikální vyšetření (známky bronchiální obstrukce, syndrom horní duté žíly, metastatické postižení podkožních mizních uzlin, paraneoplastické příznaky).

NCCN guidelines uvádějí v přehledu algoritmus vyšetřovacího postupu, jehož cílem je ověřit morfolologii nádoru a určit jeho stadium (4).

- Bronchoskopie → Přesná lokalizace tumoru, biopsie
- Tenkojehlová biopsie → Cytologie
- Skiagram hrudníku → Detekce uložení, velikosti a počtu nádorů
- Výpočetní tomografie hrudníku → Detekce invaze do hrudní stěny, mediastinální lymfadenopatie, vzdálených metastáz
- Pozitronová emisní tomografie → Stážování etází lymfatických uzlin
- Laboratorní vyšetření plic → Průkaz hormonálních změn a hematologických projevů karcinomu
- Mediastinoskopie → Ověření infiltrace mediastinálních uzlin

Mezi chirurgické vyšetřovací metody patří také torakoskopie, eventuálně videoasistovaná torakoskopie.

Značným přínosem se v poslední době jeví kombinace pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie hrudníku (hybridní PET/CT). Zásadou je, má-li být stadium nemoci přesně stanoveno, morfologické ověření suspektní léze zachycené prostřednictvím zobrazovacích metod.

Nové diagnostické metody

K novým diagnostickým metodám využitelným v diagnostice periferních plicních a/ nebo uzlinových lézí lze v poslední době i u nás využít navigovanou bronchoskopii systém SuperDimension/Bronchus a endobronchiální ultrazvukem vedenou tenkojehlovou biopsii (EBUS), případně kombinaci obou uvedených metod. Tyto diagnostické metody spolu s jícnovou ultrasonograficky vedenou tenkojehlovou biopsií a zvláště pak s chirurgickými vyšetřovacími metodami (torakoskopií a mediastinoskopií) pomáhají maximálně zpřesnit a urychlit diagnostiku, především v centrech vysoce specializované péče.

V následujícím přehledu uvádíme léčebné postupy používané u jednotlivých stadií nemalobuněčného karcinomu plic.

Stadium I:

- Lobektomie nebo segmentární resekce.
- Kurativní radioterapie při kontraindikaci operace.
- Adjuvantní chemoterapie je indikována u stadia IB, prospěšnost byla doložena u nádorů větších než 4 cm.

Stadium II:

- Lobektomie, pneumonektomie.
- Kurativní radioterapie při kontraindikaci operace.
- Adjuvantní chemoterapie by měla být pravidlem.

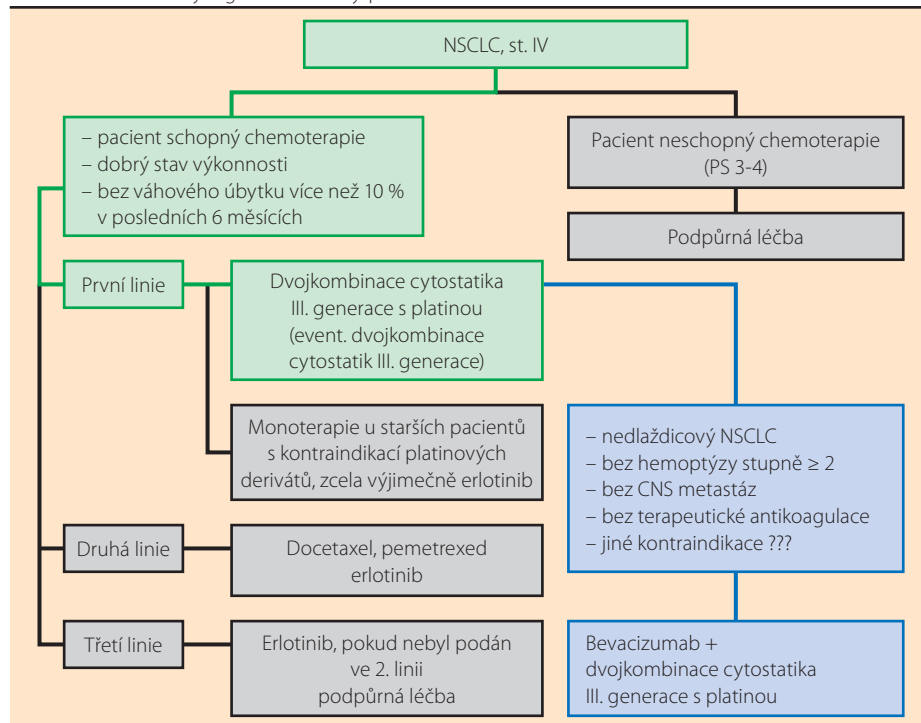
Stadium IIIA:

- Lobektomie nebo pneumonektomie s následnou chemoterapií a radioterapií.
- Předoperační (indukční chemoterapie) se využívá méně často.
- V případě nemožnosti operace je indikována chemoterapie v kombinaci s radioterapií, v úvahu přichází i radioterapie samotná.

Stadium IIIB:

- Chemoterapie ev. v kombinaci s radioterapií.
- V úvahu přichází i radioterapie samotná v případě paliativního záměru.

Schéma 1. Současný algoritmus léčby pokročilého NSCLC



- Biologicky cílená léčba je indikována jako léčba 2., ev. 3. linie.

Stadium IV:

- Chemoterapie (kombinace cytostatika 3. generace s platinovým derivátem).
- Cytostatika 3. generace v monoterapii.
- Externí radioterapie – s paliativním záměrem.
- Endobronchiální laserová koagulace, brachyradioterapie, eventuálně se zavedením stentu při obstrukci velkých dýchacích cest.
- Biologicky cílená léčba je indikována jako léčba 2. ev. 3. linie.

Léčení malobuněčného karcinomu

Chirurgická léčba je indikována zcela výjimečně, především u tzv. velmi limitované nemoci, pokud nebylo prokázáno postižení

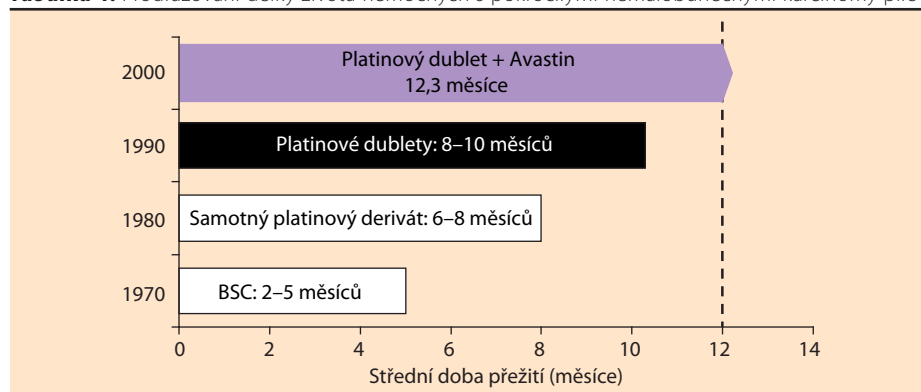
regionálních lymfatických uzlin. Nádor se pokládá za chemosenzitivní až potenciálně chemokurabilní a jeho léčba spočívá v kombinované chemoterapii. U méně pokročilých stadií nemoci je chemoterapie s výhodou kombinována se souběžnou eventuálně následnou radioterapií. U nemocných, u kterých se podaří dosáhnout touto cestou remise onemocnění, je indikováno i profylaktické ozáření mozku.

Perspektiva nemocných zejména s nemalobuněčnými karcinomy plic se v dlouhodobém horizontu v průběhu desetiletí postupně, ale zřetelně zlepšuje (tabulka 4).

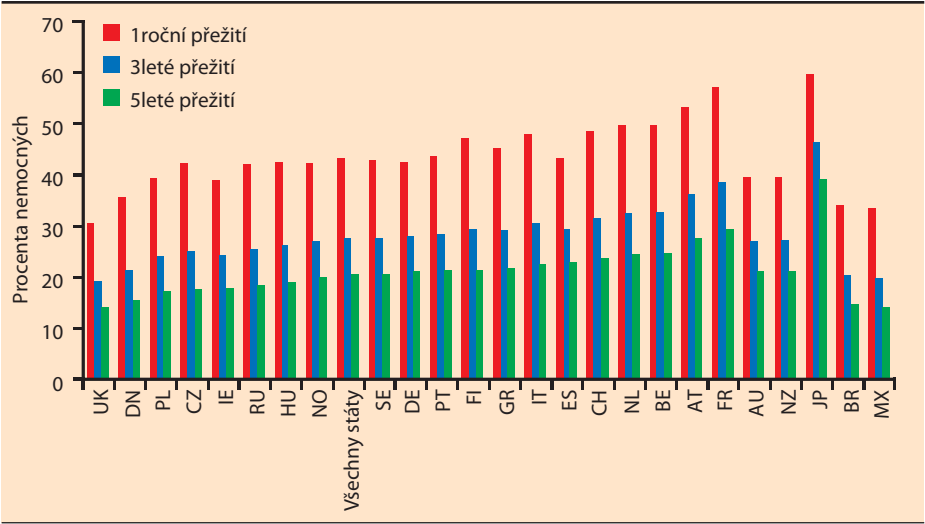
Situace nemocných s bronchogenním karcinomem v České republice je ve srovnání s ostatními zeměmi (tabulka 5) spíše nepříznivá.

Z hlediska pokročilosti stadií nemoci má Česká republika třetí nejhorší frekvenci výskytu pokročilých stadií – 81 %, vyšší výskyt pokročilých stadií mají již jen Portugalsko (84 %) a Irsko

Tabulka 4. Prodlužování délky života nemocných s pokročilými nemalobuněčnými karcinomy plic



Tabulka 5. Výsledky léčby plicního karcinomu podle údajů z databáze GLOBOCAN 2002



(88%). Procento operovatelných nemocných je v České republice odpovídající frekvenci výše uvedených pokročilých stadií – cca 18%. Skutečná operovanost je aktuálně 11,8% u mužů a 12,1% u žen (2). Česká republika patří mezi země, kde je nejvyšší% nemocných léčených pouze symptomaticky.

Nové léčebné postupy a přístupy

Jaké jsou možnosti zlepšit výsledky onkologické léčby u nemocných s karcinomy plic v České republice:

- Vytvořit program časně detekce bronchogenního karcinomu v rizikové části populace.

- Zlepšit diagnostiku bronchogenního karcinomu a využívat nové informace a nové léky v terapii.
- Diagnostiku a terapii, zejména léčbu nákladnou a moderní, provádět v adekvátně vybavených komplexních onkologických centrech, jejichž součástí jsou moderně vybavená pracoviště oborů pneumologie a ftizeologie.

Literatura

1. Schrijvers D, Senn HJ, Mellstedt H, Zakotnik B. Handbook of Cancer Prevention. ESMO, Informa UK Ltd 2008: 172.
2. Horizons III. Lung Cancer Expert Form, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, www.compareterreports.sc. Daniel Högberg, i 3, Innovus, Bengt Jönsson (SSE).
3. Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom, Praha Galén 2002: 17.
4. Non-Small Cell Lung Cancer, version 2. 2006, NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2006.
Další literatura k dispozici u autora.

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika TRN FN
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
pesek@fnplzen.cz