

Inovativní možnosti snížení rizika vzniku karcinomu plic a jeho časná detekce

V Olomouci se 20.–22. listopadu uskutečnil v pořadí již 18. Czech Annual Cancer Research Meeting (z minulosti známý jako Dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie), pořádaný letos podruhé i jako konference Národního ústavu pro výzkum rakoviny.

Navštívili jsme úvodní blok sdělení věnovaných časně detekci a prevenci plicních karcinomů. Jak připomněl prezident konference doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., který této sekci spolu s doc. MUDr. Jiřím Votrubou, Ph.D., předsedal, karcinom plic je jedním z onkologických onemocnění s nejvyšší prevalencí a mortalitou v ČR. Pouze 18 % pacientů přežívá 5 a více let poté, co jim byl karcinom plic diagnostikován. Míra 5letého přežití se ovšem zvyšuje v závislosti na včasném zachytu na 77–92 % (stadium I), 52–60 % (stadium II), resp. 36 % (stadium IIIA), jak uvedl ve svém sdělení již jmenovaný doc. Votruba.

Přehlízet koncept „harm reduction“ znamená obětovat až 64 milionů kuřáků

Britský onkolog Dr. Peter Harper, konzultant londýnské Guy's and St Thomas Hospital a zakladatel center klinické excellence Leaders in Oncology Care ve Spojeném království, úvodem svého sdělení shrnul stávající poznatky o rizikových faktorech vzniku karcinomu plic. Nejvýznamnější je kouření tabáku, které má na svědomí 9 z 10 případů u mužů a přibližně 8 z 10 případů u žen. Významným rizikem je i pasivní kouření, tedy expozice osob karcinogenům z tabákového kouře v kuřákově okolí.

Svoji roli hraje i rodinná anamnéza – Dr. Harper uvedl, že výskyt karcinomu plic u příbuzných prvního stupně zvyšuje pravděpodobnost onemocnění až na dvojnásobek. Rizikové mohou být i některé doplňky stravy – u kuřáků, kteří kouří jednu krabičku cigaret denně, a více zvyšuje riziko karcinomu plic např. užívání přípravků s obsahem beta karotenu.

A konečně mezi rizikové faktory karcinomu plic patří i vystavení plynnému

radonu v budovách (jedna z hlavních příčin vzniku karcinomu plic), azbestu a jiným polutantům (zejména v zaměstnání – riziko se násobí, pokud dotyčná osoba zároveň kouří) či ionizujícímu záření.

Závažnost expozice karcinogenu je závislá na dávce a době trvání.

Nepochybně neúčinnější a z farmakoekonomického hlediska neefektivnější intervencí je pro kuřáka zanechání kouření, tedy eliminace karcinogenů, kterým by byl vystaven. Rámcová úmluva Světové zdravotnické organizace o kontrole tabáku, která vstoupila v platnost 27. února 2005 a k dnešnímu dni ji podepsalo 181 smluvních stran, má za cíl ovlivnit chování související s kouřením – konkrétní zásady se ovšem v jednotlivých zemích liší a úplná celosvětová eliminace užívání tabáku, resp. nikotinu, je stejnou fikcí, jakou byla prohibice alkoholu v USA ve 20.–30. letech minulého století.

Není-li reálné užívání tabáku, resp. nikotinu, ze společnosti zcela vymýtit, nabízí se podle Dr. Harpera alespoň možnost snížit míru expozice karcinogenům. Koncept „harm reduction“, tedy snižování rizika, není v oblasti ochrany veřejného zdraví ničím novým – přišla s ním již v 80. letech vláda Margaret Thatcherové ve Velké Británii, a to v souvislosti s uživateli injekčních drog. Neřešila přitom otázku abstinence ani vyšší kriminalizace či naopak legitimizace drog, ale soustředila se na minimalizaci následků rizikového chování, tedy především na zabránění přenosu virových hepatitid B a C či HIV/AIDS, a to zpřístupněním programu výměny použitých injekčních jehel za nové, sterilní.

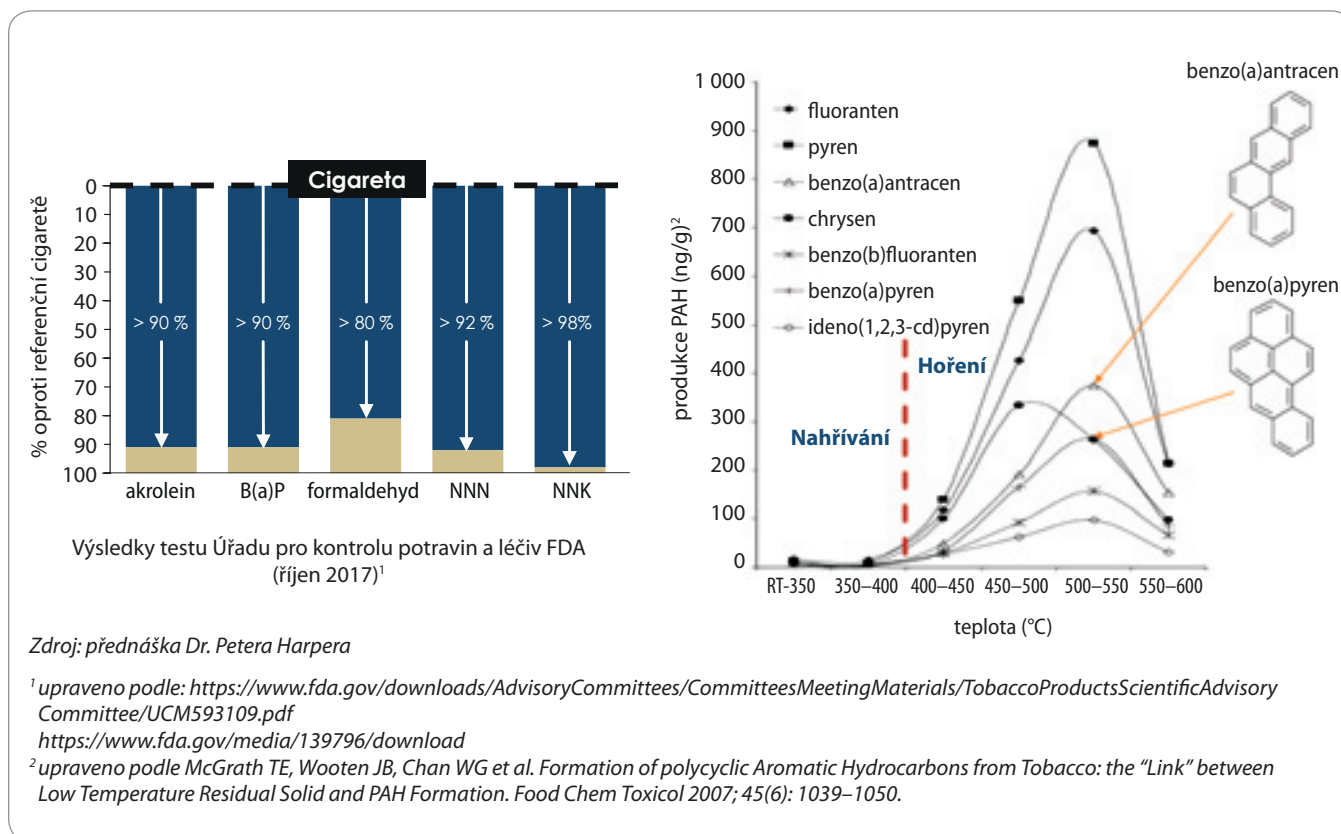
Ve vztahu k užívání tabáku koncept „harm reduction“ znamená vývoj inovativních bezdýmných technologií pro užívání nikotinu založený na duka-

zech o snížení míry expozice škodlivým a potenciálně škodlivým látkám a následně dostupnost těchto technologií pro dospělé kuřáky, kteří z nějakého důvodu nedokážou, nemohou nebo nechtějí kouření zanechat. Jak uvedl Dr. Harper, závislost na nikotinu je natolik silná, že dokonce 64 % kuřáků s diagnostikovaným onkologickým onemocněním nedokáže ani navzdory své vážné nemoci s kouřením přestat. Pokud bude lékařská veřejnost a obecně celá společnost před existencí inovativních produktů pro užívání tabáku, resp. nikotinu, zavírat oči, a pokud zůstane zachován status quo, lze se podle Dr. Harpera nadát následujícího scénáře: současná cca miliarda kuřáků na planetě bude kouřit i nadále, což znamená v příštích letech 80 milionů nových případů karcinomu plic a v jejich důsledku 64 milionů úmrtí.

Žádný kouř = významně méně škodlivin

Podle Dr. Harpera je již bezpečně prokázáno, že expozice karcinogenům souvisí s produkcí kouře vznikajícího při hoření tabáku. Samotný nikotin, kvůli jehož příjmu lidé kouří, v seznamu škodlivých a potenciálně škodlivých látek vedeném americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) figuruje jako návyková látka a jako reprodukční a vývojový toxikant, ale nikoli jako karcinogen – i proto může být dlouhodobě bezpečně předepisován a užíván v přípravcích pro nikotinovou substituční terapii při odvykání kouření.

Produkce karcinogenů závisí na teplotě, které je tabák ve výrobku vystaven. Během hoření při teplotách vyšších než 400 °C vzniká kouř, který obsahuje více než 6 000 chemikálií a ultrajemných pevných částic, z nichž 93 FDA klasifikuje jako škodlivé a potenciálně škod-



Graf 1. Produkce polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH) a dalších škodlivin – hoření vs. nahřívání tabáku.

livé složky. Většina z nich (bezmála 80) jsou karcinogeny nebo potenciální karcinogeny. Při nižších teplotách (u nahřívání tabáku do 350 °C) je produkce škodlivých a potenciálně škodlivých látek vč. karcinogenů výrazně redukována (graf 1).

Koncept „harm reduction“ tedy předpokládá existenci alternativních bezdýmných forem dodání nikotinu, které stávajícím kuřákům umožní opustit rizikové cigarety (snížit expozici karcinogenům z tabákového kouře) a postupně se i zcela zbavit své závislosti. Žádný z těchto výrobků není určen nekuřákům, natož dětem a mladistvým.

V současnosti se alternativy dělí na inhalační a orální. Inhalační jsou e-cigarety (ve kterých se teplem odpařuje tekutina s obsahem přírodního nebo syntetického nikotinu, nebo bez něj, a s přídatnými aromaty) a nahřívání tabáku (s obsahem přírodního tabáku, který nehoří, ale působením tepla se z něj uvolňuje aerosol s obsahem nikotinu). Orálními produkty jsou orální tabák (řezaný v sáčkích, ve Skandinávii i jemně mletý, tzv. snus) a nikotinové

sáčky (bez obsahu tabáku), v obou případech s příchutěmi, nebo bez nich.

Všechny alternativy procházejí toxikologickými, biomarkerovými a klinickými studii podle stejných standardů jako léky. Dr. Harper shrnul některé poznatky.

- Snus (orální tabák) obdržel od FDA v r. 2019 status „*tabákového výrobku s modifikovaným rizikem*“. V rozhodnutí se mj. uvádí, že „...užívání snusu místo cigaret snižuje riziko karcinomu ústní dutiny, kardiovaskulárních onemocnění a cévní mozkové příhody, karcinomu plic, emfyzému a chronické bronchitidy.“ Dr. Harper připomněl statistická data ze Švédska, kde je snus mezi muži závislými na nikotinu nejrozšířenější formou jeho užívání a spotřeba cca trojnásobně převyšuje spotřebu cigaret. Díky tomu prevalence kouření tabáku v celé švédské populaci aktuálně klesla na 5,3 %, Švédsko je tak se 17letým předstihem nejbližší splnění cíle (závazného do roku 2040 pro všechny členské státy EU) stát se nekuřáckou zemí (s prevalencí kouření v populaci < 5 %). Švédsko má

navíc mezi všemi zeměmi EU v mužské populaci nejnižší míru incidence karcinomu plic i mortality v jeho důsledku a obecně mezi muži i ženami nejnižší míru výskytu onemocnění spojených s kouřením.

- E-cigareta a její užívání (tzv. vaping) představuje podle review, kterou provedl Public Health England, „...zlomek rizika kouření, nejméně o 95 %, a představuje i zanedbatelné riziko pro kolemjdoucí. Přesto se více než polovina kuřáků mylně domnívá, že vaping je stejně škodlivý jako kouření, nebo o jeho nižším riziku prostě neví.“ E-cigarety jsou ve Velké Británii schváleny jako prostředek pro odvykání kouření.
- Nahřívání tabáku má podle validační studie provedené v Southeast Tobacco Laboratory FDA v říjnu 2017 oproti cigaretám výrazně nižší produkci sledovaných karcinogenů a škodlivých látek (o > 90 % méně akroleinu, o > 90 % méně benzo[a]pyrenu, o > 80 % méně formaldehydu a o > 92–98 % méně tabákově specifických nitrosaminů NNN a NNK). Rovněž nahřívání tabáku obdr-

žel od FDA v r. 2020 rozhodnutí o udělení statusu „tabákového výrobku s modifikovaným rizikem“. FDA ve svém rozhodnutí doslova uvádí, že „...ačkoli ‚snížení rizika‘ se dosud (klinicky) nestáčilo projevít, je odůvodnitelně očekávatelné, že se v následujících studiích prokáže podstatné snížení morbidity a mortality“.

Závěrem svého vystoupení Dr. Harper konstatoval: „Potřebujeme nová řešení, jak pomoci lidem přestat kouřit, a snížit škody u těch, kteří přestat z jakéhokoli důvodu nemohou. Výsledkem bude s oběma přístupy snížení počtu kuřáků konvenčních cigaret.“

Moderní trendy v diagnostice karcinomu plic

Z obsáhlého přehledového sdělení doc. MUDr. Jiřího Votruby, Ph.D., přednosti I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze, vybíráme několik postřehů týkajících se v první řadě diagnostiky a managementu pacientů s náhodně zachycenými solitárními plicními uzly, resp. s nálezy souvisejícími se screeningem.

Jak uvedl doc. Votruba, prevalence solitárních plicních uzlů ve screeningových studiích zahrnujících osoby s vysokým rizikem karcinomu plic se pohybuje od 8 do 51 % (Murrmann *et al.*, *Journal of Thoracic Disease* 2014). Incidence karcinomů u pacientů se solitárními plicními uzly se odhaduje v rozmezí 3,2 až 4,5 % (Zhang *et al.*, *JTO Clinical and Research Report* 2022). Ve screeningových programech se podíl invazivních diagnostických výkonů pohyboval od 1 do 4 % – s rizikem závažných komplikací souvisejících s výkonem 4,5/10 000 subjektů. V americké National Lung Screening Trial bylo 25 % operací provedeno pro plicní uzly, které posléze ukázaly být benigními (McWilliams *et al.*, *NEJM* 2013).

Přežití karcinomu plic přímo souvisí se stadiem diagnózy. I když solitární plicní uzly jsou výrazně častěji spojeny s benigním onemocněním, jsou zároveň nejčastějším způsobem zachytu plicních karcinomů. Publikace Meltona *et al.* (*Cureus* 2019) popisuje systém komunitně organizované péče o pacienty s nálezem plicních uzlů v americké Pensylvá-

nii, v němž se každým individuálním případem zabývá multidisciplinární tým, v němž je zastoupen radiační a klinický onkolog, hrudní chirurg, hrudní radio- log a pneumolog. Tým pracuje na vypracování plánu další péče po přezkoumání nálezu CT a pacientovy anamnézy. Výsledkem je podle zmíněné publikace častější zachyt plicního karcinomu v časnějším stadiu oproti celkové populaci s karcinomem plic.

Guidelines Fleischnerovy společnosti pro management pacientů s náhodnými nálezy plicních uzlů aktualizovaná v loňském roce doporučují obecně méně intenzivní přístup v zájmu ochrany pacienta před nadměrnými vyšetřeními. Solidní uzly < 6 mm u pacientů s nízkým rizikem nevyžadují žádné rutinní sledování; pokud se jedná o vysoce rizikového pacienta, pak je opakování CT vyšetření po 12 měsících nepovinné. Pokud je nález mezi 6 až 8 mm, bez ohledu na riziko pacienta, je doporučeno opakování CT za 6 až 12 měsíců a znovu za 18 až 24 měsíců. Pokud je uzel > 8 mm, doporučuje se opakování CT po 3 měsících vs. PET/CT nebo získání vzorku tkáně. Při vysokém riziku je nezbytná diagnostická biopsie k rozlišení etiologie uzlu.

Doporučení Fleischnerovy společnosti nebyla primárně koncipována pro management pacientů s plicními uzly zachycenými v rámci screeningu. Podle doc. Votruby do budoucna bude potřeba hledat nové směry v podobě nějakých „integrovaných klasifikátorů“, např. plazmatického proteomického klasifikátoru plicních uzlů (studie PANOPTIC) využívajícího klinických rizikových faktorů a proteomických rizik k přesnější kvantifikaci rizika, než jako nabízí CT. Jinou cestou mohou být identifikátory radiologického rizika založené na využití umělé inteligence či diagnostika z kondenzátu vydechaného vzduchu (viz dále).

Novinky v léčbě karcinomu plic

Jak zdůraznil doc. Votruba, cílem léčby časných stadií nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) by mělo být vždy vyléčení. Zrekapituloval, že adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny je stále standardem péče u časného stadia NSCLC s vysokým rizikem metastatického šíření po radi-

kální resekci. Anti-PD-L1 imunoterapie durvalumabem po chemoradioterapii prodlužuje celkové přežití u neresekabilního nebo inoperabilního nemetastatického NSCLC. Adjuvantní osimertinib po dobu 3 let po standardní chemoterapii prodlužuje přežití bez známek onemocnění u NSCLC s mutací EGFR.

Aktuálně se pozornost soustředí na posun imunoterapie do neoadjuvantní a adjuvantní léčby časných operabilních stadií NSCLC. Průkaz účinnosti adjuvantní blokády PD-(L)1 po kompletní chirurgické resekci a adjuvantní chemoterapii pro NSCLC přinesla klinická studie fáze I IMpower010, v níž došlo k významnému zlepšení přežití bez známek onemocnění přidáním atezolizumabu po chemoterapii na bázi cisplatiny u pacientů s radikální resekci PD-L1-pozitivního NSCLC stadia II–IIIa. Největší přínos byl zaznamenán u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ (snížení míry relativního rizika o 56 %).

Zařazení imunoterapie do neoadjuvantní léčby NSCLC by mělo přinést další benefity, protože je známo, že neoadjuvance s sebou nese řadu výhod – mj. lepší toleranci v načasování před operací, downstaging, časnou eradikaci mikrometastáz či možnost časného hodnocení účinnosti léčby. Ve studii CheckMate 816 přidání nivolumabu k neoadjuvantní chemoterapii na bázi platiny zvýšilo oproti chemoterapii samotné míru objektivních (zobrazovacích) odpovědí a patologickou kompletní odpověď, a to bez zvýšené toxicity. Výzkumná analýza ukázala u pacientů užívajících kombinaci častější clearance cirkulující nádorové ctDNA, která byla spojena s patologickou kompletní odpovědí.

Jak na závěr uvedl doc. Votruba, „pravidla hry“ by mohl změnit i debulking NSCLC, tedy zmenšení jeho objemu před molekulárně cílenou terapií NSCLC, možná i v pokročilých stadiích, a to díky minimalizaci možnosti relapsu snížením počtu potenciálně rezistentních nádorových buněk.

Identifikace biomarkerů karcinomu plic a CHOPN ve vydechaném vzduchu

Již citovaný doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., zakládající ředitel Ústavu molek-

lární a translační medicíny Lékařské fakulty UP, Olomouc, prezentoval i v zastoupení Mgr. Jany Václavkové, Ph.D., výzkum využití analýzy kondenzátu vydechovaného vzduchu, bohatého zdroje biomarkerů, v detekci onemocnění dýchacího traktu.

Od roku 2021 jsou v ČR osoby z rizikových skupin (kuřáci) v rámci časného zachytu karcinomu plic screenovány plicními funkčními testy a nízkodávkovou CT (low dose CT – LD-CT). Stále však trvá potřeba vývoje nových neinvazivních metod, které by mohly v současnosti používané screeningové metody doplnit nebo nahradit.

Jak konstatoval doc. Hajdúch, odběr kondenzátu vydechovaného vzduchu je časově nenáročná metoda nezatežující pacienta. Analýza takto získaných biomarkerů by měla mít široké využití – pro primární testování v zájmu včasné detekce karcinomu plic, pro triáž pacientů s nálezem plicních uzlů na LD-CT, pro identifikaci podezřelých lézí s nízkým rizikem bez nutnosti invazivních diagnostických metod, pro sledování pacientů s plicním karcinomem během terapie či jako sekundární screening recidiv onemocnění.

Autoři v abstraktu své přednášky uvedli: „Zaměřili jsme se na diagnostiku nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Identifikovali jsme 4 806 proteinů a z nich bylo 4 179 proteinů kvantifikováno alespoň v jednom replikátu ve vzorcích 226 jedinců měřených v triplikátech. Kombinací jednorozměrných a vícerozměrných statistických přístupů a analýzy citlivosti jsme navrhli 72 biomarkerů, které by mohly odlišit pacienty s NSCLC od pa-

cientů s CHOPN a zdravých kontrol. Naše modely pro predikci biomarkerů NSCLC a CHOPN fungovaly dobře a zdají se být slibné. Probíhající cílená analýza založená na hmotnostní spektrometrii by naznačovala výsledný panel biomarkerů, který bude použit pro vývoj testu založeného na ELISA pro použití v preventivním screeningu rakoviny plic.“

Podle sdělení doc. Hajdúcha bude po důsledné validaci biomarkerů potřebný vývoj multiplexních imunoanalýz pro implementaci do běžné klinické praxe. Konečným cílem by měla být point-of-care neinvazivní diagnostika respiračních poruch.

Aktuálně probíhá nábor do studie časných onkologických biomarkerů v kondenzátu vydechovaného vzduchu v populaci jedinců s vysokým rizikem karcinomu plic podstupujících LD-CT screening. Primárním cílem studie je validovat nově identifikované biomarkery karcinomu plic v kondenzátu vydechovaného vzduchu pro diagnostiku plicních uzlů a jejich třídění na maligní vs. benigní. Pracoviště, která by projevila zájem o účast, jsou vítána a mohou kontaktovat přímo doc. Hajdúcha.

Otáčící přístup „harm reduction“ v ČR křivku incidence karcinomu plic?

Doc. Hajdúch prezentoval i zatím velmi předběžné výsledky české ekologické studie k hodnocení účinnosti protikuřácké intervence. Zahrnuta do ní byla data z Národního onkologického registru získaná mezi lednem 2010 a prosincem 2021. Tedy v časovém období, do kterého spadají i dvě důležité události –

zavedení zákazu kouření v restauracích a na veřejných místech a uvedení výrobků pro alternativní užívání tabáku/nikotinu (nahřívaného tabáku a e-cigaret) na český trh – k obojímu došlo v roce 2017.

Celková analýza v daném časovém období obsáhla 79 066 případů karcinomu plic (52 125 mužů, 26 941 žen). Nebyla prokázána žádná významná korelace mezi karcinomy plic a úmrtími v období před covid-19 a po něm. Naopak významná byla křížová korelace karcinomů plic s provedenými CT hrudníku (před covid-19 i po něm).

„Na základě jednoduchého lineárního regresního modelu jsme určili červenec roku 2019 jako odhadovaný časový bod změny ve výskytu karcinomu plic v ČR,“ uvedl doc. Hajdúch a dodal: „Interpretace příčin by překračovala zaměření studie. Nicméně podle dat Státního zdravotního ústavu po zákazu kouření v restauracích a na veřejných místech mezi lety 2017 a 2021 klesl počet denních i příležitostných kuřáků cigaret o 0,9 resp. 1,8 procentního bodu. Z dat pokladních systémů pro obchody, restaurace a služby je naopak v uvedeném období patrný růst prodeje alternativních produktů, tedy e-cigaret a nahřívaného tabáku, na úkor cigaret.“

Data tedy naznačují významnou roli přístupů „harm reduction“ při snižování výskytu karcinomu plic. Jak ale závěrem zdůraznil doc. Hajdúch, údaje jsou zatím stále jen předběžné a je třeba je ověřit a doplnit o incidenci a mortalitu v roce 2022 a dalších letech.

Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.