

Úvod

Inoperabilní nemetastatický nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) zůstává i v dnešní době terapeutickým problémem, léčebné výsledky jsou velmi neuspokojivé a mortalita značná. Nosnou léčbou nadále zůstává radioterapie; za zlatý standard léčby je v současnosti považována kombinace chemoterapie a radioterapie, přičemž konkomitantní podání se preferuje před podáním sekvenčním. Argumentem je lepší lokální kontrola i celkové přežití (pro přehled viz např. (1)). Je ovšem nutné se především zamyslet nejen nad časováním obou léčebných modalit, ale především nad kvalitou jejich provedení. Klíčovou je přitom kvalita radioterapie, neboť obsahuje vysoké množství proměnných – jednotlivá dávka, celková dávka, cílový objem, přesnost lokalizace a nastavení. Radioterapie karcinomu plic patří mezi nejobtížnější segmenty radiační onkologie, proto je třeba si položit otázku, do jaké míry ovlivňuje preciznost provedení radioterapie léčebné výsledky.

Následující řádky by měly pomoci tuto nelehkou otázku zodpovědět.

Jaký je skutečný přínos konkomitantní radiochemoterapie?

Koncem roku 2004 byl publikována rozsáhlá analýza Cochrane Database, která hodnotila randomizované studie srovnávající konkomitantní a sekvenční radiochemoterapii, případně konkomitantní radiochemoterapii se samostatnou radioterapií u NSCLC stádia I-III. Analyzováno bylo celkem 14 prospektivních randomizovaných studií s celkovým počtem 2393 pacientů. Výsledkem této vysoce reprezentativní metaanalýzy je, že konkomitantní radiochemoterapie ve srovnání se sekvenčním podáním dosahuje vysoce signifikantních 14% redukce rizika úmrtí na NSCLC (95% interval spolehlivosti 0,78 – 0,95; $P = 0,003$), zatímco ve srovnání se samostatnou radioterapií byla redukce rizika pouze sedmiprocentní (95% interval spolehlivosti 0,88 – 0,98; $P = 0,01$). Tento zjevný rozpor se nepodařilo uspokojivě vysvětlit. Signifikantně vyšší je ovšem i toxicita konkomitantní radiochemoterapie ve smyslu ezofagitidy, anémie a neutropenie. Autoři uzavírají, že (citujeme) „doporučujeme zdrženlivost při implementaci konkomitantní radiochemoterapie jako nového standardu léčby, protože reálný přínos oproti sekvenční léčbě je nejistý. Rovněž zatím není znám optimální režim chemoterapie (2).“

Je dávka radioterapie dostatečná?

V dobách minulých, kdy v léčbě inoperabilního NSCLC dominovala samotná radioterapie, vládl ohledně léčebných výsledků terapeutický nihilismus, z větší části oprávněný vzhledem k omezeným technickým možnostem radioterapie a špatným léčebným výsledkům. Terapeutická dávka záření se pohybovala kolem 60 Gy s jasně paliativním záměrem. S rozmachem chemoterapie v pneumoonkologii se sice terapeutický přístup poněkud změnil, ale zcela nepatříčně byla předmětem výzkumu téměř výhradně chemoterapeutická schémata, jejich dávkování a timing. Na radioterapii se „zapomnělo“, přestože právě ona je nosnou léčebnou modalitou u kombinované léčby. Nadále se proto aplikovala a aplikuje dávka 60, maximálně 66 Gy. Není třeba nijak hlubokých

BRONCHOGENNÍ KARCINOM

radiobiologických znalostí abychom pochopili, že tato dávka je na makroskopický epidermoidní karcinom či adenokarcinom měřící několik centimetrů a obsahující mnoho miliard klonogenních buněk absolutně nedostatečná. Léčebné výsledky u karcinomu cervixu nebo středně pokročilých nádorů hlavy a krku jsou tak dobré právě proto, že dávka ionizujícího záření je podstatně vyšší a to jak fyzikálně, tak biologicky – alternativními frakcionačními schémata (hlava, krk) či brachyterapií (cervix).

Je radioterapie prováděna správně?

Radioterapie karcinomu plic je jedním z nejobtížnějších segmentů radiační onkologie. Je totiž extrémně citlivá na správnou definici cílového objemu, ozařovací techniku, toleranci kritických struktur (míchy a plic) a dobré technické vybavení pracoviště. V úvahu je třeba vzít i pohyb tumoru během ozařování a tedy správnou volbu bezpečnostního lemu kolem cílového objemu. Zásadně nevhodný pro kurativní radioterapii plicních nádorů je kobaltový ozařovač pro velké nehomogenity dávky v cílovém objemu při současné vysoké zátěži kritických struktur. Méně známý je fakt, že nejsou vhodné ani fotonové energie nad 10 MV, protože u nich dochází až k desetiprocentnímu poddávkování na periferii cílového objemu vzhledem ke ztrátě elektronové rovnováhy v plicní tkáni (3). Tato fakta zásadně ovlivňují léčebné výsledky a musí být brána v úvahu při hodnocení srovnávacích studií. Podíváme-li se na publikace, jejímiž výsledky se argumentuje ve prospěch konkomitantní radiochemoterapie, nemůžeme si nevšimnout, že detailní popis provedení radioterapie buď úplně chybí, nebo je zcela nedostatečný. Výsledky takových publikací se pak dají stručně interpretovat tak, že „špatná radioterapie se simultánní chemoterapií fungují lépe než sekvenční chemoterapie a špatná radioterapie“. To ovšem nelze považovat za důkaz nadřazenosti konkomitantní chemoterapie. Nelze vyloučit, že srovnání s perfektní radioterapií by dopadlo úplně jinak. Jako důkaz může posloužit výsledek prospektivní randomizované studie CHARTWEL-Bronchus (ARO 97-1), jejímž spoluřešitelem byl i autor tohoto textu. Výsledek studie porovnávající hyperfrakcionovanou akcelerovanou radioterapii s konvenční radioterapií 66 Gy byl negativní díky excelentním výsledkům v kontrolním rameni (nepublikováno, osobní komunikace), danými mimořádnými nároky na provedení radioterapie včetně víceetapových kontrol provedení léčby.

Jsou všechny nemalobuněčné karcinomy stejné?

Léčebná strategie u adenokarcinomu a epidermoidního karcinomu jako nejčastějších typů NSCLC je v současné době identická. Přitom radiobiologicky se jedná o naprosto rozdílné nádory s velmi odlišným biologickým chováním. Epidermoidní karcinom je radiobiologicky „citelnější“, známým jevem je akcelerovaná repopulace klonogenních buněk koncem třetího týdne frakcionované radioterapie a tudíž senzitivita k časovému faktoru v radioterapii; akcelerované režimy dosahují lepších výsledků než režimy protražované. Naproti tomu adenokarcinom je radiobiologicky nevyzpytatelný, časový faktor hraje relativně malou roli a klinické průběhy bývají podstatně méně předvídatelné než u epidermoidního karcinomu. Teoretické předpoklady tedy hovoří pro individualizaci léčby podle histologie, ale relevantních klinických dat je zatím minimum. Jedinou výjimkou je proslulá britská studie CHART (4), která podobně jako výše zmíněná studie CHARTWEL porovnávala hyperfrakcionovanou akcelerovanou radioterapii s konvenční radioterapií. Tato studie prokázala signifikantní redukci rizika úmrtí na karcinom plic o 22% a zlepšení dvouletého přežití o 13% v experimentálním rameni. Detailní analýza ovšem ukázala, že benefit je omezen na epidermoidní karcinom, zatímco pacienti s adenokarcinomem z akcelerované radioterapie neprofitovali. Jedná se tak o první klinický důkaz radiobiologické odlišnosti obou hlavních typů NSCLC. Tyto výsledky si rozhodně zasluhují podrobnější zkoumání v dalších klinických studiích.

Jaké jsou dosavadní zkušenosti s eskalací dávky u NSCLC?

Koncept navýšení dávky záření u NSCLC byl opakovaně testován. Výsledky z časnějších fází klinického zkoušení jsou velmi slibné (5-8) a nepochybně by měly vstoupit do prospektivního testování proti konkomitantní radiochemoterapii. Problémem je malá komerční atraktivnost radioterapeutických studií a s tím spojený neuspokojivý nábor pacientů. Důkazem je studie fáze III americké skupiny ECOG srovnávající standardní a akcelerovanou radioterapii po neoadjuvantní chemoterapii u inoperabilního NSCLC stádia III. Studie se potýkala s nízkým nábořem pacientů a byla uzavřena při 141 pacientech. Přesto jsou výsledky pozoruhodné: střední doba celkového přežití je 20 měsíců pro akcelerovanou radioterapii a 14 měsíců pro standardní léčbu. Dvouleté přežití je 44% pro akceleraci a 34% pro standard (9). Vzhledem k nízkému počtu pacientů však výsledky těsně nejsou statisticky signifikantní.

Závěr

Podrobíme-li současnou léčbu inoperabilního NSCLC kritickému zkoumání, jsme nuceni připustit, že zatím neexistuje zlatý standard léčby. Klinické studie trpí buď nedokonalostí provedení, nebo malým počtem pacientů. Je proto třeba koordinovat budoucí výzkumné aktivity napříč velkými světovými skupinami (ECOG, RTOG, EORTC apod.) k získání co největšího množství relevantních dat. Z pohledu radiačního onkologa je absolutní prioritou velmi přísná kontrola provádění radioterapie jako jediné možné cesty k odstranění námitek ke kvalitě klinického výzkumu v pneumoonkologii.

BRONCHOGENÍ KARCINOM

Literatura

1. Rigas JR, Lara PN. Current perspectives on treatment strategies for locally advanced, unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005 Dec;50 Suppl 2:S17-24.
2. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;(4):CD002140.
3. DesRosiers PM, Moskvin VP, DesRosiers CM, *et al.* Lung cancer radiation therapy: Monte Carlo investigation of „under dose“ by high energy photons. *Technol Cancer Res Treat*. 2004 Jun;3(3):289-94.
4. Saunders MI, Dische S, Barrett A, *et al.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol*. 1999 Aug;52(2):137-48.
5. Wu KL, Jiang GL, Liao Y, *et al.* Three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung cancer: a phase I/II dose escalation clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Dec 1;57(5):1336-44.
6. Belderbos JS, De Jaeger K, Heemsbergen WD *et al.* First results of a phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003 Feb;66(2):119-26.
7. Maguire PD, Marks LB, Sibley GS *et al.* 73.6 Gy and beyond: hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):705-11.
8. Ishikura S. A pilot study of hyperfractionated accelerated radiotherapy following induction cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol*. 2002;21:a1283.
9. Belani CP, Wang W, Johnson DH, *et al.* Phase III Study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): Induction Chemotherapy Followed by Either Standard Thoracic Radiotherapy or Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy for Patients With Unresectable Stage IIIA and B Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3760-7.