

LÉČEBNÉ POSTUPY U NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC TREATMENT OF NON SMALL CELL LUNG CANCER

SKŘIČKOVÁ J.¹, ČOUPEK P.², BABIČKOVÁ L.¹, TOMÍŠKOVÁ M.¹, KAPLANOVÁ J.¹, PRINC D.², KADLEC B.¹, ŠPELDA S.³

¹KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY LF MU A FN BRNO

²KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE LF MU A MOÚ BRNO

³KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE LF MU A MOÚ BRNO

Souhrn

Podle posledních dostupných údajů z roku 2005 v České republice bronchogenní karcinom vykazuje u mužů nejvyšší incidenci (93/100 000) ze všech maligních onemocnění a současně je u mužů nejčastější příčinnou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů je 90/100 000). U žen se v roce 2005 s incidencí 30/100 000 karcinom plic dostal na 3. místo. Pro praxi má největší význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (25–30 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 70–75 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě. Léčba nemalobuněčného karcinomu se řídí klinickým stádiem onemocnění. Základními modalitami jsou léčba chirurgická, radioterapie, chemoterapie a v posledních letech nabývá na významu cílená biologická léčba.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba

Summary

According to the recent data lung cancer in Czech republic is the most common malignancy in men (incidence 93/100 000) and is the leading cause of cancer death in men (mortality 90/100 000). In women is the incidence of lung cancer 30/100 000. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for 70% to 75% of all lung cancers, while small-cell lung cancer (SCLC) accounts for 25% to 30% of cases. These two types of lung cancer have a different biological characteristics which leads to a different approach in the treatment of NSCLC and SCLC. The treatment of NSCLC is based on clinical stage of disease and different treatment modalities alone or in combination are used: surgery, radiotherapy, chemotherapy and recently a novel treatment strategy - targeted therapy with biologic agents.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy

Úvod

Termínem bronchogenní karcinomy se označují jak nádory průdušek, tak nádory, které vznikají v plicním parenchymu. Jejich klinický obraz je velmi podobný, a proto je nelze od sebe přesně oddělit. V anglické literatuře se proto používá termínu *lung cancer*. Bronchogenní karcinomy dělíme podle biologického chování, podle histologického složení a podle lokalizace (1).

Pro praxi má největší význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (25–30%) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 70–75 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě. V anglické terminologii se používá *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) pro malobuněčné bronchogenní karcinomy a *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) pro skupinu nemalobuněčných bronchogenních karcinomů (2).

Malobuněčné bronchogenní karcinomy se vyznačují rychlým růstem, výrazným sklonem k časnému metastazování do kostí, jater, centrálního nervového systému, nadledvin. Jsou zpočátku velmi senzitivní na radioterapii

a chemoterapii, jejich chemo- a radiosenzitivita však po čase přejde v chemo- a radiorezistenci, takže ač chemoterapie zprvu dosáhne výrazného úspěchu, tumor se časem stane rezistentním a jeho průběh již dále není chemoterapií a radioterapií ovlivnitelný. Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy rostou pomaleji, metastazují později, k radioterapii a protinádorové chemoterapii jsou však málo citlivé (3).

Podle posledních dostupných údajů z roku 2005 v České republice bronchogenní karcinom vykazuje u mužů nejvyšší incidenci (93/100 000) ze všech maligních onemocnění a současně je u mužů nejčastější příčinnou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů je 90/100 000). U žen se v roce 2005 s incidencí 30/100 000 karcinom plic dostal na 3. místo. Celková incidence v roce 2005 byla v české republice 60/100 000. Pro zajímavost - incidence byla v roce 1998 u mužů 96,1/100 000 obyvatel (v roce 1995 94,2) a u žen 24,5 (v roce 1995 byla 21,1).

Mezi zeměmi, které shromažďují údaje o karcinomu plic byla v roce 2002 Česká republika na 7. místě s incidencí

65/100 000 a Slovensko dokonce na místě 5. s incidencí 67/100 000. U žen pozorujeme trvale vzestupný trend v počtu nově zjištěných onemocnění (4).

Bronchogenní karcinom bývá obvykle diagnostikován ve věku 35-85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. až 80. rokem života (1, 2, 3).

Etiologie a genetické faktory

Familiární kumulace neoplazií a asociace bronchogenního karcinomu s některými afékcemi, např. sklerodermií, svědčí o možnosti genetické predispozice. Z **endogenních příčin** byla popsána souvislost se zvýšenou aktivitou cytochromu P450, která způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře, dále se sníženou aktivitou glutathion S-transferázy důležité pro detoxikaci aromatických uhlovodíků a sníženou aktivitou buněčných mechanismů opravujících DNA. Jsou popsány chromozomální aberace vedoucí k častějšímu výskytu bronchogenního karcinomu, například delece 3p21 (5).

Podstatnou úlohu při vzniku bronchogenního karcinomu hrají onkogen supresorové geny a onkogeny. **Nádorové supresorové geny** prostřednictvím svých proteinových produktů omezují buněčnou transformaci a proliferaci, mají tedy opačný účinek než onkogeny. Inhibice a potlačení jejich funkce se projeví usnadněním buněčné transformace a proliferace.

Jednu z hlavních rolí v apoptóze tedy v přirozeném zániku buněk má onkosupresorový protein P53 kódovaný genem **p53** lokalizovaném na 17. chromozomu. Tento protein je důležitým regulátorem apoptózy a buněčného cyklu, většina studií prokazuje horší prognózu nemocných s mutací genu p53. Protein p53 udržuje stabilitu genomu („strážce genomu“), a to zejména prostřednictvím aktivace genu GADD-45. Tento gen kóduje větší počet nukleárních proteinů ovlivňujících reparační mechanismy a zasahujících komplexně do regulačních mechanismů proliferace a diferenciace. Mutovaný gen p53 přestává indukovat expresi proteinu p21. Protein p21 působí jako inhibitor komplexu cyklin E-cdk-2 a blokuje tak vstup buňky do fáze S buněčného cyklu. Kromě blokady tohoto kontrolního bodu omezí buněčný cyklus i v dalším kontrolním bodě ve fázi G₂. Naopak jednou z fyziologických funkcí proteinu p53 je zvyšování exprese proteinu bax důležitého pro indukci apoptózy. Produkt genu p53 protein P53 má vliv na zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku působící oxidací stres a poškození mitochondrií, dále působí na aktivaci trombospondinu, který je důležitým antiangiogenním faktorem. Významné je též ovlivnění transkripčního faktoru ERG-1, kterému se připisuje významná úloha v diferenciálních procesech. Mutací ztrácí p53 zmíněné regulační vlastnosti a získává opačné. Urychluje proliferaci, inhibuje diferenciaci a apoptózu a usnadňuje angiogenezi. Mutovaný gen p53 lokalizovaný na 17. chromozomu cestou ztráty indukce exprese proteinu p21, která normálně blokuje vstup buňky do fáze S, potlačuje expresi proteinu bax důležitého pro indukci apoptózy. V dřívějších studiích bylo prokázáno **významně zhoršené přežití u nemocných s bronchogenním karcinomem při mutaci p53**, která byla jako

časná změna zjištěna u více než 90% případů malobuněčné a více než 50% nemalobuněčné plicní rakoviny (1, 2, 3, 5).

Protein kódovaný onkosupresorovým genem **Rb** lokalizovaném na 13. chromozomu patří mezi tzv. proteiny s kapsou. Protein, který je produktem intaktního Rb genu (p105^{Rb}), má klíčovou roli v regulaci buněčného cyklu. Účastní se kontrolního bodu na rozhraní fází G1/S. Jakmile buňka přijme mitogenní podněty, např. je stimulována růstovými faktory, je Rb protein fosforylován enzymem CDK4/cyklinD. Změna tvaru molekuly Rb vede k uvolnění faktoru E2F, který se váže na DNA a zahajuje syntézu bílkovin nezbytných pro vstup do S-fáze (např. dihydrofolátreduktázy, thymidinkinázy, thymidylátsyntázy, DNA polymerázy, transkripčního faktoru E2F1, cyklinu E nebo cyklinu A). Porucha tohoto kontrolního bodu, který vede k samovolnému přechodu buňky do fáze S, byla pozorována u téměř všech zkoumaných vzorků malobuněčného a u přibližně 30 -40% nemalobuněčného nádoru (1, 2, 3, 5).

Jako **onkogeny** označujeme geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů působí transformaci buňky v nádorový genotyp. Jedním z důležitých onkogenů uplatňující se u plicní rakoviny je **K-ras** onkogen, lokalizovaný na 6. chromozomu. Tento gen kóduje G-protein, který je zodpovědný za převádění extracelulárního signálu do jádra. Onkogenní potenciál získává bodovou mutací nejčastěji v kodonu 12, 13 a 61. Zajímavé je, že charakter těchto mutací je jiný u karcinomu plic a např. kolorektálního karcinomu a u karcinomu plic jsou mutace různé u vlivu kouření a radonu - naznačuje to odlišné působení různých kancerogenů. U plicního karcinomu je K-ras onkogen aktivován pouze u nemalobuněčného nádoru (15 - 20% nemocných), nejčastěji se vyskytuje u adenokarcinomu (u 30% jsou nacházeny tyto mutace), u nediferencovaného karcinomu asi u 10% (zejména u silných kuřáků). Několik studií potvrdilo mutaci K-ras onkogeny jako nejvýznamnější negativní nezávislý prognostický faktor u pacientů po kompletní resekci. K-ras pozitivita je in vitro spojena s chemorezistencí, což se však in vivo nepotvrdilo (1, 2, 3, 5).

Myc onkogeny představují nukleární transkripční faktor kódující nukleární fosfoprotein. Do této skupiny patří c-myc (chromosom 8), N-myc (chromosom 2) a L-myc (chromosom 1). Nejdůležitějším onkogenem z této rodiny se jeví c-myc onkogen. K jeho aktivaci dochází buď zvětšením počtu kopií genu v buňce (amplifikace genu), nebo zvýšeným přepisem genu (overexpres). Produkt c-myc genu brání exitu buněk z cyklu do G0-fáze a podílí se na udržení proliferativní aktivity. Vyskytuje se u nemocných s nemalobuněčným i malobuněčným plicním karcinomem. Amplifikace genu c-myc zjištěná ve 25% případů malobuněčné plicní rakoviny vedla k dvojnásobně kratšímu celkovému přežití nemocných proti nemocným bez amplifikace. Amplifikace genu c-myc v buňce je pozorována třikrát častěji u nemocných léčených protinádorovou chemoterapií než u nemocných nepodstupujících protinádorovou léčbu. Předpokládá se účast tohoto genu na některém z mechanismů lékové rezistence. Zvýšená exprese c-myc onkogeny v relapsu tumoru má významnou úlohu v jeho progresi. Příbuz-

né onkogeny N-myc a L-myc jsou amplifikovány nebo zvýšeně exprimovány výhradně u malobuněčných forem plicní rakoviny a jsou spojeny s horší odpovědí na chemoterapii a horším přežitím (1, 2, 3, 5).

Protein kódovaný genem **bcl-2** brání indukci buněčné smrti a je ve vysokém procentu amplifikován u malobuněčné plicní rakoviny (75 - 95%), méně často pak u nemalobuněčné formy (10 - 30%). Bcl-2 chrání buňky před apoptózou jim tak poskytuje růstovou výhodu. Mutace a amplifikace uvedených onkogenů znamená výrazně horší prognózu a kratší dobu přežití s horší léčebnou odpovědí.

Hlavní roli při vzniku karcinomu plic však nepochybně nepochybně hrají faktory exogenní: biologické (víry), fyzikální (ionizující záření) a zejména chemické (karcinogeny) (1, 2, 3, 5).

Epidemiologické studie nezvratně prokázaly zvýšené riziko bronchogenního karcinomu u kuřáků. Jako "těžký kuřák" je definován ten, kdo kouřil alespoň 20 cigaret denně po dobu alespoň 20 let, nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let atd. Těžký kuřák má 10–15% pravděpodobnost, že se u něj rozvine plicní karcinom. To sice znamená, že 85–90% těžkých kuřáků karcinom plic nedostane, neznamená to však, že neonemocní a nezemřou předčasně – nikoli vinou karcinomu plic, nýbrž jiných nemocí, u nichž se kouření rovněž uplatňuje jako etiologický faktor (karcinom močového měchýře, karcinomy hlavy a krku, chronická bronchitida a emfyzém plic s jejich kardiovaskulárními důsledky; onemocnění periferních cév, ischemická choroba srdeční) (1, 2, 3, 5)

Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20x vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu než nekuřáci (riziková hranice je 200 000 vykouřených cigaret); záleží též na způsobu kouření a hloubce inhalace cigaretového kouře. Relativní riziko kuřáků proti nekuřákům je 13,3 (17,4 u mužů, 10,8 u žen). Pokud jde o tzv. pasivní kouření, existuje dostatek přesvědčivých dat, svědčících o tom, že významná expozice může vést ke zvýšenému riziku plicní rakoviny i u nekuřáků. Největšímu riziku jsou vystaveny děti chronicky exponované cigaretovému kouři doma, nebo zaměstnanci pracující v zakouřeném prostředí. Příležitostná expozice cigaretovému kouři například v restauraci naproti tomu plicní karcinom nevyvolává. Relativní riziko pasivních kuřáků oproti nekuřákům je 1,5. Na druhé straně však je pravda, že k rozvoji plicního karcinomu může dojít i u celoživotního nekuřáka; jde o tzv. **spontánní karcinom**. Většinou u mladých žen se objevuje specifický typ plicního karcinomu (bronchoalveolární karcinom - BAC).

Existují **expozice v zevním a pracovním prostředí**, které mohou riziko karcinomu zvyšovat: azbest, těžké kovy jako rtuť, nikl, chróm, arzén, nikl; chlorované uhlovodíky, polycyklické aromatické uhlovodíky, nitrózoaminy, ionizující záření (u horníků v uranových dolech je karcinom plic uznáván jako choroba z povolání) a UV záření, chronická expozice různým prachům či radonu. Expozice azbestu a radonu se neomezují jen na profesionální příležitosti. **Azbest** býval a stále je součástí stavebních a izolačních materiálů i v některých současných velkých nemocnicích. Relativní riziko exponovaných osob je 1,4–2,6. **Radon**²²² je inertní plyn, vznikající jako rozpadový produkt uranové

řady. Rozpadem radonu vznikají radioaktivní prvky. Radon může pronikat do obytných domů z geologického podloží i z nevhodně použitých stavebních materiálů. Koncentrace v bytových nebo pracovních prostorách závisí na konstrukci budov a na kvalitě odvětrávání. Asi 2% populace České republiky bydlí v domech se zvýšenou koncentrací radonu. (1, 2, 3, 5).

Příznaky nemoci

Všechny symptomy již znamenají nemoc relativně pokročilou; neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom ve stadiu pokročilém. Pro přehlednost dělíme příznaky do tří skupin:

- Intratorakální neboli lokální plicní příznaky. Jejich výskyt závisí především na lokalizaci nádoru.
- Extratorakální neboli metastatické příznaky.
- Paraneoplastické příznaky.

Nejběžnějším symptomem primárního karcinomu plic je **kašel**. Dalším symptomem, který zřídka kdy bývá přehlédnut, je **hemoptýza**, k níž dochází, jakmile primární tumor eroduje bronchiální cévu. Běžným příznakem, jímž se plicní karcinom projevuje, je **pneumonie**, která neregreduje po antibiotické léčbě, nebo má tendenci k obnovování ve stále stejné lokalizaci. K této takzvané retenční pneumonii dochází, je-li bronchus buďto utlačen zvenčí nebo obturován ve svém lumen; za překážkou pak snadno dochází k rozvoji infekce. Invaze nádoru do parietální pleury, svalstva, žeber nebo kůže se ohlašuje **bolestí**. Bolest na hrudníku zjistíme při správně odebrané anamnéze u 40% nemocných. Je neurčitěho charakteru, často je vázána na kašel a nádech. Většinou souvisí s postižením pleury nebo nervových vláken, ale může být podmíněna i osteolýzou žeber. Bolest hrudní stěny je nejčastějším příznakem regionálního šíření plicního karcinomu. Zvláštní lokalizaci představuje plicní hrot – zde přistupují k výše jmenovaným strukturám ještě plexus brachialis, jehož postižení prorůstajícím nádorem nebo infiltrovanými uzlinami může nemocnému způsobit kruté bolesti horní končetiny, a krční sympatická pleteň. Pacienti s tímto typem plicního karcinomu, zvaným **Pancoastův tumor**, jsou někdy zpočátku vyšetřováni a léčeni ortopedicky nebo neurologicky, někdy na úkor času potřebného ke stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu. Další charakteristickou oblastí lokálního šíření plicního karcinomu je mediastinum. Šíří-li se karcinom do mediastina, objevuje se především **chrapot a syndrom horní duté žíly**. Chrapot je jedním z nejčastějších symptomů spojených s lokálním šířením karcinomu. Chrapot, způsobený útlakem rekurentu a parézou hlasivky, není doprovázen známkami infekce horních cest dýchacích, ani bolestí v krku. Periferně rostoucí nádor se může projevit **bolestí z pleurálního dráždění** nebo z postižení hrudní stěny. Dušnost se může výrazně zvětšit, podílí-li se na ní pleurální **výpotek**, jenž často doprovází periferně rostoucí nádory. Regionální progresse může způsobit i stenózu průdušnice se **stridorem**, kompresi jícnu s polykacími obtížemi (obtíže či bolestivé polykání), již zmíněné poškození n. recurrens s chrapotem nebo **parézu n. phrenicus** (a příslušné poloviny bránice). **Dušnost** bývá přítomna u 30% nemocných. Může být podmíněna růstem

samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku. I když bronchogenní karcinom může metastazovat do kteréhokoli orgánu, **nejnápadnější projevy vyvolávají metastázy do CNS** (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anémie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté i četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé, a to i tehdy, když už je zřetelně hmatná hepatomegalie.

Paraneoplastické syndromy lze očekávat u 10 – 20% nemocných s rakovinou plic. Obecně u plicní rakoviny jsou paraneoplastické příznaky poměrně časté, výrazněji pak zejména právě u malobuněčné formy (1, 2, 3, 5)

Stanovení diagnózy

Při objektivním vyšetření bývá fyzikální nález na hrudníku u nemocných s bronchogenním karcinomem často normální. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním, zkráceným poklepem, trubcovým dýcháním, přízvuchými chrůpky. Vymizelé dýchání a zkrácený poklep svědčí pro přítomnost pleurálního výpotku. Nálezem nepříliš vzácným jsou i pískoty a vrzoty, které mohou být slyšitelné nad jednou nebo oběma plicemi. Cílevědomě musíme vyšetřovat i lymfatické uzliny, především nadklíčkové, za kývačí a v podpažních jamkách. Na základě nálezu zvětšených jater, někdy s nerovným okrajem, můžeme usuzovat na metastatické postižení. Symptomatologie pak odpovídá rozsahu a propagaci nádoru (1, 2, 3, 5).

Nádorová infiltrace se často zobrazuje jako **zastínění buď v plicním parenchymu, nebo lokalizovaná centrálně v oblasti hilu.** Zastínění nemusí být vždy homogenní a ostře ohraničené. Lze se setkat s projasněním, což svědčí pro přítomnost rozpadu. Nádor může také podmiňovat rozšíření mediastina, deviace struktur mediastina, zúžení hemitoraxu, vyšší postavení bránic i bez přítomnosti vlastní nádorové infiltrace. Obraz nádoru může být kombinován s jinými nálezy, jako je pleurální (spíše výjimečně i perikardiální) výpotek, obraz atelektázy, zánětlivá infiltrace plicní tkáně. Při hodnocení skiagramu je potřebné zhodnotit i stav zobrazeného skeletu, především žeber. “Necharakteristický” skiagram (bez zjevné infiltrace) je vždy vhodné porovnat se starší dokumentací. Pokud je nádor menší velikosti než je rozlišovací schopnost rentgenového přístroje nebo při endobronchiálním růstu tumoru, nemusí být nádor zobrazen. **Provedení skiagramu v bočné projekci** umožňuje určit lokalizaci nádoru v jednotlivých segmentech příslušného plicního laloku, což je důležité před bronchoskopickým vyšetřením nebo před posouzením možnosti diagnostické transparietální punkce (1, 2, 3, 5).

CT vyšetření plic a mediastina by mělo být provedeno nejen jako nativní, ale i s použitím kontrastní látky. Je důležité pro stanovení přesného rozsahu tumoru, umožňuje zjistit případné prorůstání nádoru mimo plicní tkáň do struktur mediastina, pleury či do hrudní stěny. Je nezastupitelné pro zhodnocení velikosti hilových a mediastinálních uzlin. Uzliny do velikosti 1 cm se považují za nepatologické. Pomocí CT však nelze jednoznačně prokázat uzliny infiltrované nádorovými buňkami, protože ne každé zvětšení uzlin znamená nádorovou infiltraci. Uzliny mohou být zvětšené v důsledku reaktivní hyperplazie, antrakózy či zánětu. Naopak uzliny postižené mikroskopickými

metastázami nemusí být zvětšené. Modifikací je spirální CT vyšetření, které umožňuje dosáhnout přesnější trojrozměrné zobrazení (1, 2, 3, 5)

Magnetická rezonance hrudníku (MR) umožňuje přesnější rozlišení nádorové infiltrace od měkkých tkání. Poskytuje lepší informaci o rozsahu tumoru, je-li kontraindikováno podání kontrastní látky při CT vyšetření. Toto vyšetření je vhodné k posouzení prorůstání tumoru do hrudní stěny nebo ke stanovení rozsahu nádoru lokalizovaného v plicním hrotě (Pancoastův tumor) (2).

Pozitronová emisní tomografie (PET) využívá radionuklidů s krátkým poločasem, jejichž rozpadem se uvolňuje kladně nabitá částice – pozitron. Základním principem PET je detekce dvou anihilačních fotonů gama vzniklých ve tkáni při interakci pozitronu s elektronem. Tyto dva fotony, které vzniknou ve stejný okamžik, mají stejnou energii a emitují v opačných směrech (v úhlu 180 stupňů) do okolního prostoru a dopadnou na dva protilehlé detektory. Nejčastěji užívaným radiofarmakem je fluorovaná deoxyglukóza (¹⁸FDG). Toto radiofarmakum je po aplikaci z krve vychytáváno stejně jako glukóza metabolicky aktivními tkáněmi - v patologických tkáních je vychytáváno v lymfatických uzlinách postižených granulomatózním onemocněním, regionální reakcí při lokalizovaném infekčním procesu, k hromadění dochází i v ložiscích bronchopneumonie a abscesech. Důležitým místem akumulace ¹⁸FDG jsou maligní nádory. PET již má svoji úlohu v diagnostice a při určování rozsahu plicního tumoru, stejně tak v zjišťování jeho recidivy a progresu v rámci kontrol. Dosud spolehlivé prospektivní důkazy dokládají, že přínos tohoto vyšetření pro správné rozpoznání recidivy plicního karcinomu je významné.

Ještě modernější metodou je možnost hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií (**PET/CT**). Možnost kombinace metabolického a anatomického morfologického obrazu tkání během jednoho vyšetření zvyšuje senzitivitu a specifiku obou metod (2).

Sonografické vyšetření břicha je základním vyšetřením k detekci metastáz v orgánech břišní dutiny, především jater a orgánů retroperitonea. Sonografie též poskytuje informace o parenchymu ledvin a dutém systému ledvin. **CT dutiny břišní** je vhodné v nejasných případech, neboť přece jen je rozlišení větší a výsledný obraz názornější. K průkazu metastatické infiltrace se v nejasných případech používá CT zobrazením vedené biopsie patologické oblasti (1, 2, 3, 5).

Scintigrafie skeletu slouží ke stanovení kostních metastáz. Indikace záleží na typu bronchogenního karcinomu. U malobuněčného karcinomu je součástí základního stagingu. U nemalobuněčného se provádí jen u pacientů s podezřením na metastázy (1, 2, 3, 5)

U malobuněčného karcinomu je **CT mozku** součástí základního stagingu. U nemalobuněčného karcinomu je indikováno až tehdy, jsou-li přítomné klinické známky poškození mozku (závratě, nevolnost, zvracení, parézy a jiné) (1, 2, 3, 5).

Indikace **sternální punkce či trepanobiopsie** jsou zvažovány u pacientů s limitovanou formou malobuněčného bronchogenního karcinomu v případech, že byla vyloučena

diseminace v jiných orgánech. Novým, zatím experimentálním přístupem je vyšetřování mikrometastáz v kostní dřeni s využitím monoklonálních protilátek u těch nemocných, jimž byl radikálně resekován nemalobuněčný bronchogenní karcinom (1, 2, 3, 5).

Je-li zvažována resekce bronchogenního karcinomu, je nutno vyloučit vzdálené metastázy na základě vyšetření uvedených výše a posoudit operabilitu dle rozsahu onemocnění v plicích. Pokud operace připadá v úvahu, tak se musí určit maximální možný rozsah resekce plicní tkáně na základě **spirometrického vyšetření a analýzy krevních plynů**. Na základě zjištěných výsledků stanoví odborník, jak velký resekcí zákrok je možno provést (2).

Uvedená vyšetření se v indikovaných případech doplňují o vyšetření difúzní kapacity, případně ventilačně perfúzní scintigrafii plic. U rizikových pacientů může být k posouzení operačního a pooperačního rizika přínosné spirometrické vyšetření. Vyšetření srdce sonograficky nebo radioizotopovou ventrikulografií je indikováno u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním (2).

Bronchoskopie umožňuje odebrání materiálu na histologické vyšetření speciálními klíšťkami, nebo odebrání materiálu k cytologickému hodnocení pomocí speciálního kartáčku či bronchoalveolární laváže. Makroskopicky lze zhodnotit změny v bronchiálním stromu, monitorovat průběh nemoci a provádět paliativní terapeutické zákroky. Relativně novou bronchoskopickou metodou, která je využívána k zpřesnění diagnostiky karcinomu plic je **endobronchiální ultrazvuk**, pomocí kterého cíleně odebíráme materiál z lézí, které naléhají na bronchiální stěnu zvětčí. Pomocí **CT navigované bronchoskopie** jsme schopni pod kontrolou odebrat materiál z periferních nádorů a také punktovat relativně malé uzliny. **Autofluorescenční bronchoskopie** využívá poruchy v autofluorescenci sliznice, ke které dochází během vzniku zhoubných nádorů v období, kdy nádor ještě není patrný v bílém světle. Další bronchoskopické metody využívají i možnosti lepšího zobrazení cévní sítě nádoru (2).

Torakoskopie je metodou užívanou v diagnostice i terapii patologických procesů respiračního traktu – kromě odběru vzorků z parietální a viscerální pleury, které jsou navíc dobře přístupné vizuálnímu zhodnocení, umožňuje provést biopsii, případně resekci části plicního parenchymu a v omezené míře jsou přístupny i mediastinální struktury. Je tedy možné provést cílenou diagnostickou biopsii či kurativní resekci solitárního útvaru nebo (u diseminovaných procesů) biopsii části plicního parenchymu, případně cílený odběr z pleurálního nebo mediastinálního postižení (1, 2, 3, 5).

Cílená transparietální biopsie se provádí pod rentgenologickou kontrolou, s výhodou pod CT. Dříve šlo o odběry cytologické, rozvoj instrumentaria však nyní umožňuje získat histologicky hodnotitelný vzorek. Umožňuje diagnostikovat solitární intrapulmonální útvary či infiltráty (1, 2, 3, 5).

Vzhledem k nízké výtěžnosti **cytologického vyšetřování sputa** nyní tato metoda pozbyla na významu. Uplatnění snad může najít u nemocných neschopných podstoupit náročnější diagnostické výkony. V tom případě obvykle odebíráme několik (3–5) vzorků (2).

Morfologická diagnostika karcinomu plic

Porucha regulace diferenciac pluripotentní kmenové buňky může vést k rozvoji epiteliální dysplazie, metaplazie, hyperplazie nebo ke vzniku maligního epiteliálního nádoru. Bronchogenní karcinom je většinou heterogenní nádor obsahující maligní buňky v různém stupni diferenciac, nebo rozdílné histologické typy. Nádor se označuje jako kombinovaný karcinom tehdy, nachází-li se v nádorovém ložisku současně kombinace jednotlivých typů nemalobuněčného karcinomu nebo elementy jak nemalobuněčného, tak malobuněčného karcinomu. Morfologická klasifikace bronchogenního karcinomu byla vypracována v roce 1982 Světovou zdravotnickou organizací. Tato klasifikace již byla revidována. Současná klasifikace používaná americkým National Cancer Institute (NCI) je uvedena v následující tabulce 1 (5).

Tabulka 1: Histologické typy bronchogenního karcinomu

Nemalobuněčný karcinom	Muži	Ženy
spinoceulární karcinom	40 %	20 %
adenokarcinom	24 %	46 %
<input type="checkbox"/> acinární <input type="checkbox"/> papilární <input type="checkbox"/> bronchoalveolární <input type="checkbox"/> solidní hlenotvorný		
velkobuněčný karcinom	7 %	8 %
<input type="checkbox"/> obrovskobuněčný karcinom <input type="checkbox"/> karcinom z jasných buněk		
smíšené karcinomy	7 %	6 %
<input type="checkbox"/> adenoskvamózní karcinom <input type="checkbox"/> mukoeperidermoidní <input type="checkbox"/> adenoidně cystický karcinom		
nediferencovaný karcinom		
Malobuněčný karcinom	22 %	20 %
WHO klasifikace malobuněčného karcinomu	IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) klasifikace malobuněčného karcinomu	
malobuněčný karcinom	malobuněčný karcinom bez nemalobuněčné komponenty	
intermediární karcinom	malobuněčný s velkobuněčnou komponentou	
kombinovaný karcinom	malobuněčný s podílem adeno nebo spinoceulárního karcinomu	

Spinoceulární karcinom představuje 30–40% epiteliálních nádorů bronchiální sliznice. Jeho incidence v současnosti nevzrůstá. Předstupněm jeho vzniku je dlaždicobuněčná metaplazie bronchiální sliznice. V časném stadiu *karcinoma in situ* nevykazuje invazivní růst přes bazální membránu epitelu. Často obsahuje maligní buňky v různém stupni diferenciac, což svědčí o heterogenitě nádoru. Spinoceulární karcinom je pomalu rostoucí nádor. Odhaduje se, že stadium invazivního růstu nastává až za 3–4 roky. Dle některých studií vykazuje menší potenciál vytvářet vzdálené metastázy a má příznivější prognózu než jiné typy nemalobuněčného karcinomu, je-li v časném klinickém stadiu provedena radikální resekce tumoru (1, 2, 3, 5).

Adenokarcinom tvoří asi 40% bronchiálních nádorů. V poslední době vykazuje vzrůstající incidenci. Častěji bývá diagnostikován i u nekuřáků a u žen. Adenokarcinom je charakterizován přítomností glandulárních elementů nebo hľenu. Jedná se o výrazně heterogenní nádor, takže určení jednotlivých typů adenokarcinomu může být obtížné (1, 2, 3, 5).

Bronchoalveolární karcinom (BAC) se svým biologickým chováním odlišuje od ostatních typů adenokarcinomu. Jeho charakteristickým rysem je růst podél stěn plicních alveolů. Nevykazuje invazivní růst do nádorového stromatu. Z hlediska způsobu šíření se lze setkat se

solitárním nádorem, multifokální přítomností plicního tumoru nebo s rychle progredující difuzní pneumonickou formou, jež často postihuje obě plíce. Rozlišuje se hlenotvorná a nehlenotvorná varianta bronchoalveolárního karcinomu. Nehlenotvorná varianta bývá obvykle spojována s příznivější prognózou. Velmi příznivá prognóza bývá u solitárního, nehlenotvorného bronchoalveolárního karcinomu, jehož průměr nepřesahuje 3 cm (1, 2, 3, 5).

Velkobuněčný karcinom se vyskytuje v 10–15%. Charakteristickým rysem tohoto nádorového typu je nepřítomnost diferenciace nádorových buněk ať už dlaždicového nebo glandulárního typu. Dle WHO klasifikace se rozlišují 2 histologické varianty (obrovskobuněčný karcinom a karcinom ze světlých buněk). Některé z velkobuněčných karcinomů obsahují neurosekreční granula. Tento rys je společný i některým malobuněčným karcinomům. Prognóza velkobuněčného karcinomu se přibližuje adenokarcinomu (1, 2, 3, 5).

Malobuněčný karcinom se vyskytuje v 20–25%. Jedná se o epitelální nádor charakterizovaný přítomností kulatých nebo oválných malých buněk s výrazným jádrem a malým množstvím cytoplazmy. Nádorové buňky často obsahují neurosekreční granula. Chemické látky v těchto granulích jsou zodpovědné za neuroendokrinní aktivitu. Tvoří neuron specifickou enolázu, která je používána jako nádorový marker pro malobuněčnou rakovinu, i dalších neurokrinní látky (chromogranin, serotonin, synaptofysin). Malobuněčný karcinom má již v počátečních stádiích onemocnění výraznou tendenci vytvářet lymfogenní i hematogenní metastázy. Dle upravené klasifikace z roku 1999 se rozlišuje malobuněčný karcinom a kombinovaný malobuněčný karcinom, obsahující elementy nemalobuněčného karcinomu (spinocelulární karcinom, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom). Morfologické subtypy podle WHO klasifikace se neliší v prognóze, dle IASLC klasifikace má smíšená forma malobuněčné s velkobuněčnou komponentou ještě horší prognózu než čistě malobuněčný tumor (1, 2, 3, 5).

Pomocí imunohistochemických metod a elektronové mikroskopie byla definována **skupina nádorů produkující neurokrinní látky** – chromogranin, serotonin, synaptofysin. Neuron-specifická enoláza není považována za vhodný neuroendokrinní marker. Neuroendokrinní aktivita byla prokázána především u asi 75% malobuněčných karcinomů a některých velkobuněčných karcinomů. Schopnost tvorby neurokrinních látek vykazuje i karcinoid. Výjimečně se neuroendokrinní aktivita prokazuje i u spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu (5).

Léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Rozsah nádorového onemocnění, který je zapotřebí znát před rozhodnutím o léčbě, se hodnotí dle mezinárodně platného systému TNM klasifikace a z něho odvozených klinických stadií. Klasifikace TNM, která se používá pro nemalobuněčný karcinom je uvedena v následujících tabulkách (tabulka 2 a 3). V poslední době je diskutována její revize, ale v platnosti ještě není (2, 6).

Tabulka 2: TNM klasifikace bronchogenního karcinomu dle UICC a AJCC, revize z roku 1997

T	
TX	Primární tumor nelze hodnotit nebo byla prokázána přítomnost maligních buněk ve sputu či bronchiálním výplachu, ale nádor nebyl prokázán zobrazovacími vyšetřeními nebo bronchoskopicky.
T0	Primární tumor neprokázán.
TIS	Karcinom in situ.
T1	Tumor dosahující maximální velikosti 3 cm nebo méně v největším rozměru. Tumor je obklopen plicní tkání či viscerální pleurou. Bronchoskopické šíření proximálním směrem nepřesahuje lobární bronchus (tzn. tumor se nešíří do hlavního bronchu).
T2	Tumor, který má jednu z následujících charakteristik co se týká velikosti či rozsahu: <input type="checkbox"/> dosahuje větší velikosti než 3 cm v největším rozměru; <input type="checkbox"/> postihuje hlavní bronchus do vzdálenosti maximálně 2 cm nebo větší od kariny; <input type="checkbox"/> postihuje viscerální pleuru; <input type="checkbox"/> podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii šířící se do hilové oblasti, ale nepostihuje kompletně celou plíci.
T3	Nádor jakékoliv velikosti, jenž přímým invazivním růstem postihuje následujících struktur: <input type="checkbox"/> hrudní stěnu, bránici, viscerální pleuru, perikard; <input type="checkbox"/> hlavní bronchus ve vzdálenosti bližší než 2 cm ke karině, ale nepostihuje karinu. Nebo tumor podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii kompletně celé plíce.
T4	Tumor jakékoliv velikosti, který prorůstá do následujících struktur: <input type="checkbox"/> srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, obratlových těl. Nebo tumor vytváří oddělené (satelitní) nádorové uzly ve stejném laloku, nebo je přítomný maligní pleurální výpotek.
N	
NX	Postižení regionálních uzlin nelze nestanovit.
N0	Bez přítomnosti metastáz v regionálních uzlinách.
N1	Metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových uzlinách a intrapulmonálních uzlinách včetně postižení přímým prorůstáním prim. tumoru.
N2	Metastázy ipsilaterálních mediastinálních a/nebo subkarinních lymfatických uzlin.
N3	Metastázy kontralaterálních mediastinálních a/nebo hilových uzlin. Metastázy ipsilaterálních nebo kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních lymfatických uzlin.
M	
MX	Vzdálené metastázy nelze prokázat.
M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny.
M1	Vzdálené metastázy jsou přítomny.

Tabulka 3. Klinická stadia dle UICC a AJCC, revize z roku 1997

Okultní karcinom	TX	N0	M0	Stadium IIIA	T1 T2 T3	N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium IIIB	jakékoli v T T4	N3 jakékoli v N	M0 M0
Stadium IA	T1	N0	M0	Stadium IV	jakékoli v T	jakékoli v N	M1
Stadium IB	T2	N0	M0				
Stadium IIA	T1	N1	M0				
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0				

Léčba stádia II, T1-2 N0-1 M0

Kurativní léčba je chirurgická resekce. Za radikální zárok je nutno považovat resekci alespoň v rozsahu anatomické lobektomie. Klínovitou resekci (*segmentektomií*) lze použít v případech kontraindikací rozsáhlejšího operačního výkonu. U nemocných po segmentektomii byla prokázána vyšší incidence lokálních recidiv. Kratší přežití bylo zaznamenáno jen u nádorů > 3 cm (T2).

Radioterapie s kurativním záměrem je indikována u nemocných s kontraindikacemi k resekci plicního nádoru. Podrobněji se budeme věnovat radioterapii následovně (5, 7).

Léčba lokálně pokročilého, operabilního onemocnění (T3-4 N0-1 M0)

T3 N0-1 M0 – apikálně lokalizovaný (Pancoastův tumor)
 Onemocnění vykazuje menší tendenci k systémovému

metastázování. Kurativní léčba nádorů nepostihující okolní tkáň sestává buď ze samostatné radioterapie nebo chirurgické resekce po předchozí radioterapii. Samostatnou resekci lze zvažovat ve speciálně vybraných případech. U nádorů prorůstajících do okolních struktur (T4) není většinou chirurgická resekce nádoru přínosná. Onemocnění je léčeno radioterapií a chemoterapií. U vybraných nemocných lze zvažovat konkomitantní chemoradioterapii s následnou resekci reziduálního onemocnění (5, 7).

Léčba stádia T3-4 N0-1 M0

U indikovaných nemocných je možné zvažovat radikální resekci primárního tumoru. Za **potenciálně resekalibilní** lze považovat následující rozsah onemocnění:

- satelitní tumor ve stejném laloku (*při N0 nebo N1*)
- postižení kariny, srdeční síně, velkých cév
- prorůstání do hrudní stěny
- prorůstání do obratle
- prorůstání do bránice

Operace se obvykle indikuje až po pečlivém individuálním zvážení rozsahu nádoru a klinického stavu nemocného. Chirurgickou léčbu je vhodné doplnit o chemoterapii nebo radioterapii. Vzájemné časování (konkomitantní, sekvenční) doplňující chemoterapie a radioterapie je individuální. U nemocných nevhodných k chirurgické operaci je indikována léčba chemoterapií a radioterapií. Používá se stejných chemoterapeutických režimů jako u stádia IV. Chemoterapie by měla obsahovat platinový derivát. Kombinace chemoterapie a radioterapie vede k delšímu přežití ve srovnání se samostatnou radioterapií (5, 7).

Léčba stádia IIIA – N2 M0

Léčba závisí na rozsahu postižení mediastinálních uzlin N2. Je možné rozlišovat tyto stupně postižení N2 uzlin

- **minimální N2 onemocnění** - mikroskopické metastatické postižení pouze v 1 etáži lymfatických uzlin ověřené histologickým vyšetřením. Obvykle nelze prokázat zobrazovacími vyšetřeními před operačním zákrokem.
- **klinické N2 onemocnění** - mediastinální lymfadenopatie prokazatelná zobrazovacími vyšetřeními (CT, NMR, PET)
- **„bulky“ N2 onemocnění** - masivní metastatické postižení mediastinálních uzlin zřetelné na RTG hrudníku. Minimální N2 postižení uzlin bývá většinou diagnostikováno histologicky v resekátu. Operace může být následně doplněna radioterapií, která snižuje četnost lokálních recidiv, ale neprodlužuje celkové přežití.

Dlouhodobé přežití resekovaných nemocných s N2 onemocněním je nízké. Pětileté přežití všech resekovaných nemocných s N2 postižením se udává v rozmezí 2-5%. V případě resekovaných nemocných s minimálním N2 postižením činí 5ti leté přežití 15-30%. U potenciálně operabilních pacientů bývá zvažována neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem, i když výsledky studií nejsou jednoznačné. Adjuvantní radioterapie snižuje četnost výskytu lokálních recidiv, ale nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití. U operabilních ne-

mocných v dobrém klinickém stavu je možné aplikovat konkomitantní chemoradioterapii před operací tumoru. Při kombinované neoadjuvantní léčbě lze očekávat lepší léčebnou odpověď, ale současně i závažnější toxicitu. Příznivý efekt neoadjuvantní léčby na přežití a čas do progresu lze očekávat jen tehdy, jestliže došlo k jednoznačnému ponížení klinického stádia primárního nádoru a uzlin.

U neradikálně resekovaných nemocných (mikroskopické nebo makroskopické reziduum – R1, R2) je vhodná lokální radioterapie a nebo chemoterapie, pokud tato již nebyla podána před vlastní operací.

Masivní „bulky“ postižení N2 uzlin nebo postižení N3 uzlin je považováno za inoperabilní onemocnění. Léčebný postup je shodný jako ve stadiu III (5, 7, 8).

Adjuvantní chemoterapie po radikální resekci primárního tumoru

Až do roku 2004 nebyly k dispozici dostatečné důkazy z randomizovaných klinických studií, které by prokazovaly příznivý vliv adjuvantně podávané chemoterapie. V roce 2004 byly publikovány výsledky několika randomizovaných studií fáze 3, které prokázaly zlepšení přežití a času do relapsu nemoci u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií. Ve 2 studiích (JBR.10, CALGB 9633) byli randomizováni pacienti v klinických stádiích 1B a 2. Zde byla použita kombinovaná chemoterapie ve složení cisplatina a vinorelbin nebo karboplatina a paklitaxel. Ve studii IALT byli randomizováni pacienti po radikální resekci tumoru ve stádiích 1, 2 a 3. Pacienti byli léčeni cisplatinou v kombinaci s vinorelbinem, vinblastinem, vindesinem nebo etoposidem. Nově publikované randomizované studie fáze 3 prokázaly statisticky významné prodloužení času do relapsu a celkového přežití u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií (9, 10).

Léčba stádia IIIB, jakékoliv T N3 M0, T4 jakékoliv N M0

Ve stadiu IIIB nebyl prokázán přínos resekce tumoru ve vztahu k celkovému přežití. Pouze ve výjimečných případech lze zvažovat resekci nádoru, pokud se jedná o T4 N0-1 M0 (viz. výše). **Kombinovaná chemoterapie s následnou (nebo konkomitantní) radioterapií** vede k delšímu přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Samotná radioterapie by měla být vyhrazena těm nemocným u nichž není chemoterapie vhodná. Nemocní s maligním pleurálním výpotkem nejsou obvykle vhodní k léčbě radioterapií, pokud výpotek během chemoterapie neustoupil nebo se nezmírnilo jeho doplňování. U těchto pacientů platí stejné zásady pro léčbu chemoterapií jako ve stadiu IV (5, 7, 9, 10).

Léčba klinického stádia IV

Kombinovaná chemoterapie obsahující cisplatinu nebo karboplatinu vede k mírnému prodloužení přežití a lepší kontrole symptomů nemoci ve srovnání se symptomatickou léčbou. Chemoterapie je přínosem jen u nemocných v dobrém klinickém stavu, bez výrazného váhového úbytku (< 10% původní hmotnosti).

Za standardní režim je považována dvojkombinace platinového derivátu (cisplatinu nebo karboplatiny) s jedním z následujících cytostatik:

- docetaxel
- gemcitabin
- paklitaxel
- vinorelbin

Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná. Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatiny nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70-75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Příklady vhodných chemoterapeutických režimů:

- Paklitaxel 180 mg/m²
Karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů
- Docetaxel 80-100 mg/m²
Karboplatina AUC 5 - vše D1, interval 21 dnů
- Vinorelbin 25-30 mg/m² D 1, 8
Cisplatinu 80 mg/m² D1 - interval 21 dnů
- Vinorelbin 25-30 mg/m² D 1, 8
Karboplatina AUC 5-6 D 1 - interval 21 dnů
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m² D1,8
Cisplatinu 80 mg/m² D1 - interval 21 dnů
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m² D1,8
Karboplatina AUC 5-6 D1 - interval 21 dnů
- Karboplatina AUC 5-6 D1
Etoposid 120 mg/m² D1,2,3 - interval 21 dnů
- Kombinace cisplatinu 80 mg/m² D1 a etoposid 120 mg/m² D1,2,3, - interval 21 dnů byla používána počátkem 90 let 20. století (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Monoterapie

- Docetaxel 80-100 mg/m² - interval 21 dnů
Docetaxel 40 mg/m² – týdně 6x, poté 2 týdenní pauza
- Paklitaxel 180 mg/m² – týdně 6x, poté 2 týdenní pauza - interval 21 dnů
- Vinorelbin 25-30 mg/m² inj D 1, 8 interval 21 dnů
- Vinorelbin per os 60 mg/m² první 2 týdny 80 mg/m² v dalších týdnech 4-6x, poté 2 týdenní pauza
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m² D 1, 8, 15, interval 28 dnů, nebo aplikace D 1, 8 v intervalu 21 dnů (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Chemoterapie 2.linie (2. řady)

Chemoterapie 2. linie u nemocných v dobrém klinickém stavu zlepšuje symptomatickou kontrolu onemocnění. V randomizovaných klinických studiích bylo ve srovnání s podpůrnou léčbou prokázáno delší přežití. V současné době se jako nejvhodnější preparáty jeví **docetaxel**, **pemetrexed**. Jsou k dispozici výsledky randomizovaných studií fáze 3 hodnotící přínos chemoterapie ve 2. linii. Ve studiích byl srovnáván docetaxel oproti vinorelbinu, ifosfamidu nebo symptomatické léčbě (best supportive care). Docetaxel v dávce 75 mg/m² v 3 týdenním podání vykázal 1-leté přežití 32%-37%, objektivní léčebná odpověď byla zaznamenána u 6-7% léčených pacientů. U pacientů

léčených vinorelbinem, ifosfamidem nebo u nemocných se symptomatickou léčbou bylo zaznamenáno 1-leté přežití 19-21%¹. Nové cytostatikum pemetrexed (Alimta) bylo testována ve 2. linii léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. V randomizované studii fáze 3 byl srovnáván pemetrexed a docetaxel ve 2. linii léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. U obou skupin byla zjištěna srovnatelná léčebná odpověď (9,1% u pemetrexedu a 8,8% u docetaxelu), a taktéž srovnatelný medián přežití (8,3 měsíce pro pemetrexed a 7,9 měsíců pro docetaxel). Pemetrexed vykázal příznivější profil toxicity. Na základě této randomizované studie je pemetrexed (Alimta) společně s docetaxelem vhodným lékem ve 2. linii (2, 5, 16).

Doba trvání chemoterapie

U pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním, kde se používá chemoterapie a radioterapie v jakémkoliv časování by nemělo být podáno více než 4 cykly chemoterapie. U nemocných s pokročilým onemocněním, kde není součástí léčebného plánu radioterapie, by nemělo být podáno více jak 6 cyklů chemoterapie (2, 5, 16).

Radioterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Radioterapie v léčbě NSCLC může být zařazena jako léčba předoperační, pooperační, jako kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií nebo u pokročilých stadií choroby, jako léčba paliativní.

Radioterapie je považována za potenciálně kurativní léčbu u stádií I a II inoperabilního nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Za standardní přístup je považována technika 3D konformní radioterapie, která minimalizuje toxicitu zdravých tkání, a která maximálně šetří zdravou plicní tkáň, jícen a srdce. V indikovaných případech je doporučeno použít techniku IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku), především u nádorů v blízkosti obratlového těla, u Pancoastova tumoru nebo při oboustranné infiltraci mediastinálních uzlin.

Předoperační radioterapie je indikována u Pancoastova tumoru v celkové ložiskové dávce 45 –50 Gy (dávka na frakci 1,8-2,0 Gy) (17). Vyšší dávky než 50 Gy jsou aplikovány pouze ve studiích, jsou spojeny s většími postradiačními reakcemi a s vyšším procentem pooperačních komplikací (18). Konkomitantní chemoradioterapie má lepší výsledky než radioterapie samotná, ovšem je zatížena rizikem vyšší průvodní toxicity.

Pooperační radioterapie: Adjuvantní radioterapie po radikálním chirurgickém zákroku není indikována. Pooperační radioterapie je indikována v případě, že chirurgický zákrok nebyl radikální, tj. při inkompletní resekci, při pozitivních okrajích resekátu a při postižení mediastinálních uzlin. Radioterapie u pacientů s postižením mediastinálních uzlin zlepšuje lokální kontrolu choroby, nezlepšuje však celkové přežití. Ozařovaný objem musí zahrnovat bronchiální kmen a postižené mediastinum. Při negativních okrajích je doporučována celková ložisková dávka 50 Gy (dávka na frakci 1,8-2,0 Gy), při extranodálním šíření

tumoru se dávka zvyšuje na 54–60 Gy. V případě mikroskopicky pozitivních okrajů je doporučována dávka 60–66 Gy a pro makroskopicky viditelné reziduum je nutné navýšit dávku do 70 Gy (19). U vysokého rizika lokoregionální recidivy je výhodné použít konkomitantní chemoradioterapii, pokud je tato radikální léčba pacientem dobře tolerována (20).

Radioterapie s kurativním záměrem je základní léčebnou metodou inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic. V kombinaci s chemoterapií je radioterapie účinnější než jako samostatná léčba (21). Bývá aplikována po indukční chemoterapii nebo současně s podáním chemoterapie jako konkomitantní chemoradioterapie. Podání konkomitantní chemoradioterapie je výhodné především u stadia III, dosahuje redukce rizika úmrtí o 7% ve srovnání se sekvenční léčbou. Výhodou konkomitantní chemoradioterapie je včasné zařazení radioterapie do léčebného procesu, nízká repopulace nádorových buněk, nevýhodou naopak vyšší toxicita (esofagitida 3. a 4. stupně, hematologická toxicita, pneumonitida) (22).

Cílové objemy v radioterapii NSCLC

Správné stanovení cílových objemů v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu je jedna z nejdůležitějších podmínek úspěšné radioterapie. Pro dosažení maximálního efektu radioterapie při minimálním poškození zdravých tkání je nutné přesné zacílení léčby zářením, tj. přesné určení jednotlivých cílových objemů. Dle doporučení ICRU 50 a 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements) jsou cílové objemy definovány:

- 1) **GTV** (Gross Tumor Volume-nádorový objem) zahrnuje veškerou makroskopicky viditelnou nádorovou infiltraci zobrazitelnou všemi dostupnými zobrazovacími metodami.
- 2) **CTV** (Clinical Target Volume-klinický cílový objem) zahrnuje subklinické mikroskopické šíření nádoru.
- 3) **PTV** (Planning Target Volume-plánovací cílový objem) zahrnuje pohyblivost tumoru (IM, Internal Margin) a nepřesnosti při nastavení a ozáření pacienta (SM, Set-up Margin) (obrázek 1).

Dle nových doporučení by měl být lem na PTV stanoven dle vyhodnocení systematické a náhodné chyby při plánování a provádění radioterapie na každém pracovišti individuálně (23). Za systematické chyby jsou považovány chyby při plánování CT, při zakreslení značek na kůži pacienta, rozdíly v zakreslení objemů jednotlivými lékaři, chyby nastavení apod. Náhodné chyby mohou vzniknout při vlastním ozáření a bývají většinou minimální a méně významné.

Současně jsou definovány i objemy pro kritické orgány (např. mícha, zdravá plicní tkáň, jícen, srdce).

Největší chyby, nepřesnosti a nejistoty při léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu vznikají při stanovení GTV a CTV. Pro zakreslení cílových objemů je vhodné využít všech dostupných zobrazovacích metod (CT, PET, CT-PET, MR) a konzultovat rozsah choroby s radiodiagnostikem a event. s lékařem nukleární medicíny. Přesto zůstávají významné rozdíly v zakreslení objemů mezi jednotlivými radiačními onkology, které lze zmenšit vy-

tvořením a dodržováním léčebných – radioterapeutických protokolů na jednotlivých pracovištích. Tyto protokoly omezují variabilitu zakreslení cílových objemů a zmenšují nejistotu plánování radioterapie.

Pro stanovení **GTV T** (tumor) dle CT je nutné pro zobrazení užívat plicní okno. Přesto CT obraz není schopen zachytit mikroskopické šíření choroby. Shennib J. a spol. uvádí na studii 47 pacientů s předléčebnou klasifikací T1 N0 M0 až 13 pacientů, u kterých byla histopatologická (pooperační) klasifikace pT2 (tedy až u 27% nemocných) (24). **Rozšíření GTV na CTV** závisí dle mnohých autorů na histologickém typu a objemu nádoru. Mikroskopické šíření bývá v průměru 2,69 mm u adenokarcinomu a 1,48 mm pro spinocelulární karcinom. Lemy 8 mm pro adenokarcinom a 6 mm pro spinocelulární karcinom potom zahrnují až 95% veškerého mikroskopického šíření (25). Autoři doporučují zvolit okraje pro mikroskopické šíření nemalobuněčného karcinomu v rozmezí 6–8 mm v parenchymu plic a 1,5 cm ve směru proximálního průběhu bronchu.

Grills I.S. a kol. měřili mikroskopické šíření u operovaných adenokarcinomů plic klasifikace T1 N0 M0 v porovnání s velikostí tumoru změřeného na předoperačním CT vyšetření. Průměrné mikroskopické šíření od tumoru bylo 7,2 mm a měnilo se v závislosti na stupni diferenciace G: G1 10,1 mm, G2 7,0 mm, G3 3,5 mm. Nejlépe korelovala s velikostí tumoru dle histologického vyšetření velikost tumoru měřená dle CT vyšetření při zakreslení GTV v plicním okně. Pro GTV adenokarcinomů zakreslené v plicním okně bylo potřeba 9 mm lemu na CTV, aby bylo pokryto v 90% případů mikroskopické šíření. Menší lem je možné zvážit u high-grade tumorů (26).

PET vyšetření upřesní velikost tumoru především tam, kde je přítomna atelektáza nebo výpotek plicní, a tím může přispět ke zmenšení ozařovaného pole (obrázek 2) (27). PET vyšetření je přesnější než CT pro detekci uzlinových metastáz. Prediktivní hodnocení je 95% pro PET a 75% pro CT (28). Ovšem více než 24% PET vyšetření může být falešně pozitivních v detekci metastáz v uzlinách mediastina a proto je ve studiích obecně požadavek na histologickou verifikaci uzlin. Falešně negativní uzliny jsou v blízkosti primárního tumoru a obecně vykazují minimální invazi- tj. je postižena pouze 1 úroveň uzlin, intrakapsulárně a makroskopicky nesuspektní. Je pravděpodobné, že takové falešně negativní uzliny jsou při radioterapii obklopeny 95% izodozou. Moderní PET přístroje detekují tumor v uzlině menší než 1 cm. Do jaké míry je PET vyšetření ovlivněno inflamací nebo infekcí je třeba ověřit dalšími studiemi, která by srovnávala předoperační PET vyšetření s pooperačním histopatologickým obrazem nádorové infiltrace.

Při plánování radioterapie by mělo být preferováno PET-CT vyšetření, které je provedeno v jednom sezení a v jedné ozařovací poloze pacienta. Není tedy zatíženo změnou polohy a chybou fúze.

Vzhledem k pohyblivosti cílových objemů u plicních nádorů je dle některých autorů vhodnější stanovit individuální lemy u jednotlivých pacientů. Pro adekvátní zakreslení cílových objemů je třeba zohlednit některé faktory:

- 1) pohyby vlivem dýchání během předléčebného zobrazení,

- 2) dýchací pohyby při plánovacím CT,
- 3) pohyby tumoru ve skutečném čase při vlastní radioterapii (4D).

Významným přínosem a zpřesněním pro radioterapii plicních nádorů je **obrazem řízená radioterapie IGRT**, která umožňuje přesnou kontrolu polohy pacienta před každou frakcí záření. Dalšího zpřesnění ozáření bylo dosaženo zavedením techniky **breath-gating** radioterapie, při které je pacient ozařován jen v určité fázi dechového cyklu. Tím jsou eliminovány dýchací pohyby při ozáření, dochází ke zpřesnění ozáření a lze aplikovat podstatně vyšší dávky.

U pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem léčených radioterapií není nutné elektivní ozáření uzlin mediastina a to jak z hlediska lokální kontroly choroby, tak i z hlediska 2 letého přežití. Prioritní je aplikace vysoké dávky záření do GTV a intenzifikace léčby. U II. klinického stadia NSCLC bez elektivního ozáření uzlin se izolované postižení uzlin mimo PTV objevuje u méně než 6% pacientů. Vynechání profylaktického záření uzlin vede současně k redukci dávky na jícen a na plicní tkáň.

Kritické orgány

Podobně jako při určování cílových objemů GTV, CTV, PTV je nutné sledovat i ozáření zdravých orgánů, zvláště zdravé plicní tkáň, srdce a jícnu. Ke vzniku radiační pneumonitidy mají signifikantní vztah střední dávka na plíce (mean lung dose MLD) a dále objem plic, který obdrží dávku 10 Gy, 13 Gy, 15 Gy a 20 Gy (V10, V13, V15, V20). Jako nejlepší prediktor rizika poradiační pneumonitidy se jeví objem plic, který obdrží dávku 10 Gy (V10), resp. 13 Gy (V13) (29). Na mnohých pracovištích se velmi často sleduje objem zdravé plicní tkáň (po odečtení GTV), který obdrží dávku 20 Gy (V20) a dále průměrná dávka na plíce (MLD). Oba tyto parametry mají významný vliv na výskyt postradiační pneumonitidy. Všeobecně akceptovatelný pro dávku 20 Gy (V20) je limit 30% objemu zdravé plicní tkáň. Při dodržení tohoto limitu se objevuje postradiační pneumonitis II. a III. stupně asi v rozmezí 4-7% (30).

Dávka záření

Dosud užívaná paliativní dávka záření 60 Gy je při užití moderních zdrojů záření a nových ozařovacích technik naprosto nedostatečná a nemůže vést k dobrým terapeutickým výsledkům. Dnes doporučené dávky pro kurativní radioterapii jsou podstatně vyšší, ale možnost aplikace vysoké dávky je závislá na velikosti a umístění nádoru. Pokud aplikujeme radioterapii samotnou (bez konkomitantní chemoterapie) jsou doporučovány kurativní dávky záření 77-83 Gy (při jednotlivé ložiskové dávce 1,8-2,0 Gy), v závislosti na velikosti ozařovaného objemu (31). Tyto dávky lze aplikovat pouze u menších nádorů. V případě, že je současně aplikována konkomitantní chemoterapie doporučují někteří autoři celkovou ložiskovou dávku 74 Gy (32). Kurativní radioterapie by neměla být přerušována pro akutní postradiační reakce a toxicitu (esofagitidu, hematologickou toxicitu). Vždy by měla mít přednost intenzivní podpůrná léčba před přerušením radioterapie.

Větší nádory je možné ozařovat pouze paliativně nižší dávkou záření, neboť při ozáření většího objemu plic vyš-

ší dávkou záření hrozí nebezpečí postradiačních změn na zdravých tkáních a z toho vyplývajících komplikací.

Technika ozáření

Všichni pacienti musí být ozáření třidimenzionální konformní radioterapií 3D-CRT (obrázek 3). Tato technika přizpůsobuje tvar ozařovaného objemu tvaru nádoru, což umožní tvarování pole pomocí mnoholistového kolimátoru lineárního urychlovače. V indikovaných případech lze použít i techniku IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou svazky záření), zvláště u nádorů v blízkosti kritických orgánů, např. míchy. Nevýhodou IMRT techniky může být naopak spouštění většího objemu zdravé plicní tkáň nižšími dávkami záření.

Zdroje záření

Jako zdroje záření jsou doporučovány lineární urychlovače s fotonovými svazky energie 4-10 MV (megaelektronvolt). Pouze u velkých mediastinálních tumorů a u pacientů s velkým průměrem hrudníku nad 20 cm lze použít fotony s vyšší energií záření (15-18 MV). Jinak vysoké energie záření v oblasti plíce nejsou vhodné, neboť hrozí nebezpečí poddávkování na periférii cílového objemu v důsledku ztráty elektronové rovnováhy v plicní tkáni. Pro kurativní léčbu není vhodný radiokobalt ani RTG paprsky.

Paliativní radioterapie je indikována u rozsáhlých plicních nádorů, u generalizace onemocnění a u pacientů v celkově špatném stavu. Na oblast nádoru plic a mediastina lze použít zkrácené frakcionační schéma (například 10x3 Gy, 16x2,5 Gy apod.). Radioterapie je s výhodou využívána v paliativním přístupu i při metastatickém postižení mozku, kostí i jiných orgánů.

U nemalobuněčných bronchogenních karcinomů lze využít i endobronchiální **brachyradioterapii**, při které je zdroj záření zaveden do bezprostřední blízkosti nádoru, do oblasti bronchiální stenózy. Brachyradioterapii můžeme indikovat jako cílené ozáření na oblast tumoru (boost) po konvenční zevní radioterapii nebo jako léčbu paliativní. HDR brachyradioterapie využívá nejčastěji jako zdroj záření ¹⁹²Ir, který je zaváděn endobronchiálně do těsné blízkosti nádorové infiltrace. Při paliativní léčbě se aplikuje obvykle 2x-3x 6-8 Gy, případně jednorázově 10 Gy (33). Radioterapie zůstává nepostradatelnou léčebnou metodou v terapii lokalizovaného i generalizovaného nemalobuněčného bronchogenního karcinomu.

Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Preparáty biologické léčby působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie. Ukazuje se totiž, že v chemoterapii již bylo dosaženo maximum a žádná nová cytostatika ani nové kombinace již nepřispějí k významnému zlepšení léčebného efektu a přežívání nemocných. Biologická léčba se někdy nazývá také jako tzv. **cílená molekulární terapie**, protože lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivněji do intracelulárních pochodů v nádorové buňce (34).

Většinou se jedná o nízkomolekulární látky, které vazbou např. na **receptory pro epitelální růstový faktor (EGFR)** jež jsou ve vysokém procentu exprimovány na

povrchu nádorových buněk, blokují signální dráhy do buněčného jádra. Ty ve svém důsledku ovlivňují vlastnosti buňky, které ji činí maligní, jako jsou:

- inhibice apoptózy (u nádorové buňky nedochází ke kontrolované buněčné smrti tak, jako u fyziologické buňky)
- schopnost novotvorby cév a vlastního zásobování nádoru živinami,
- nekontrolovaná proliferace nádorové buňky
- schopnost nádorové buňky metastazovat (35).

V léčbě pokročilého NSCLC byly z této skupiny zkoušeny **inhibitory tyrozinkinázy** - erlotinib a gefitinib. Zdá se však, že prospěch z této léčby mají jen určití nemocní, u nichž na povrchu nádorové buňky je nejen tento receptor pro epitelální růstový faktor exprimován ve vysokém procentu, ale navíc je nositelem určitých mutací. V klinických studiích byly nalezeny čtyři klinické faktory, které predikují léčebnou odpověď. Je to asiatská rasa, ženské pohlaví, nekuřáctví a histologický typ – adenokarcinom (36, 37). Jednoznačné prediktivní faktory pro léčebnou odpověď jsou však stále ve fázi usilovného výzkumu. Na základě výsledku randomizované studie s placebem je v naší republice kategorizován pro II. a III. linii léčby NSCLC **erlotinib** (Tarceva). Je indikován u nemocných v dobrém klinickém stavu (PS 0,1) s pokročilým nemalobuněčným bronchogenním karcinomem **po selhání první a nebo druhé linie chemoterapie** (38, 39, 40). Současně je vhodné, aby nemocný splňoval aspoň dva z výše uvedených předpokládaných prediktivních faktorů. Jedná se o léčbu perorální, která je především staršími nemocnými velmi dobře tolerována ve srovnání s konvenční chemoterapií. **Byla dokumentována i účinnost erlotinibu u nemocných s mozgovými metastázami** (38, 39, 40).

Dalším biologickým preparátem nadějným v léčbě NSCLC je **profilátka, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGFR**. Jedná se o **bevacizumab** (Avastin). Jeho zvýšená exprese je považována za negativní prognostický faktor, který zhoršuje přežívání nemocných s NSCLC. V klinických studiích byly prokázány slibné léčebné výsledky v kombinaci s konvenční chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC **již v první linii po stanovení diagnózy. Tato léčba však není doporučována u nemocných s metastatickým postižením mozku** (34).

Prognóza nemocných s NSCLC

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně operovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem je poměrně nízký a v jednotlivých regionech České republiky může být odlišný. V celé České republice nepřesahuje 20%. Dle zahraničních údajů podíl operovaných činí 25-30%. U menšiny radikálně operovaných pacientů je prognóza závislá na TNM klasifikaci. Nejlepší prognózy dosahují nemocní, jejichž nádor byl klasifikován jako T1 N0, u nichž bývá zaznamenáno 5leté přežití větší jak 60%. I v případech, že je provedena radikální resekce nádoru a postižených uzlin, u většiny nemocných dochází k recidivě (lokální nebo vzdálené) do 2 let. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokro-

čilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu špatná. Medián přežití těchto nemocných obvykle nepřesahuje 18-24 měsíců, jedná-li se o místně pokročilý nádor, a 12-18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný (41).

Paliativní léčba nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem

Paliativní léčba nemocných s bronchogenním karcinomem se řídí stejnými zásadami jako u jiných nádorových onemocnění. U nemocných s rakovinou plic indikujeme paliativní léčbu především kvůli potížím, které jsou spojeny se syndromem horní duté žíly, s maligním pleurálním výpotkem a bronchiální obstrukcí.

U **syndromu horní duté žíly** je indikována u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu především radioterapie. Ještě před zahájením výše uvedené léčby lze zmírnit potíže nemocného antiedematózní léčbou, která spočívá v podávání vysokých dávek dexametazonu (24-40 mg/den) a v podávání diuretik (2, 5).

Paliativní léčba maligního pleurálního výpotku

Tvorbu plicního výpotku lze v principu zpomalit dvěma postupy:

- **Aplikace cytostatik do pleurální dutiny.** Od této léčby se očekává zpomalení či zastavení tvorby výpotku. Nejčastěji se podává bleomycin, v literatuře lze najít údaje o účinku intrapleurálního podání jiných cytostatik.

- Dalším řešením je **sklerotizace** pohrudniční dutiny po chemickém zánětu navozeném intrapleurální aplikací některých látek. K navození chemické pleuritidy se používají tetracykliny (v současné době je k dispozici injekční doxycyklin - Doxyhexal) a dále talek. Se stejným cílem podávají některá pracoviště vakcínu *Corynebacterium parvum* (Coparvax). Podstatou úspěchu je podání sklerotizující látky do prázdné (dobře vydrénované) pleurální dutiny a dobrá distribuce látky v celém prostoru, aby chemický zánět proběhl v celém rozsahu pleury a způsobil její srůst. Uměle vyvolaná pleuritida může být provázena bolestí (2, 5, 42). Pokud se výpotek, i přes intrapleurální léčbu, doplňuje, zvažujeme trvalé zavedení drénu. Jedná-li se o nemocné s předpokládanou délkou života dnů až týdnů, je vhodnější provádět opakované pleurální punkce než časově náročné sklerotizace pleury. Teoretickými možnostmi, které se málo používají, je **dekortikace**, nebo **zavedení shuntu (zkratu)** (2). Pro tyto výkony je vhodný nemocný v dobrém biologickém stavu s předpokládanou délkou života měsíce. Paliativní léčba nádorové obstrukce dýchacích cest V případě obstrukce dýchacích cest endobronchiálně rostoucím nádorem můžeme kvalitu života zlepšit rekanalizací pomocí **laseru a elektrokauteru**. Popisuje se i použití kryoterapie, nelze ji však zavádět flexibilním bronchoskopem. K rekanalizaci lze použít také **brachyterapii** - zavedení zářiče přímo do bronchiálního stromu. Ta je indikována především tam, kde je zúžení bronchu způsobeno extramurálním tlakem. Další možností řešení extramurálních stenóz je zavedení **stentu**. Všechny výše uvedené metody patří mezi intervenční bronchologické výkony, pro jejichž provedení je třeba zkušeného bronchologa a také odpovídajícího technického vybavení. Nutná je i spolupráce se zkušeným anesteziologem, především

u starších nemocných. Věk není v žádném případě kontraindikací endobronchiální léčby. V případě, že je kontraindikována celková anestézie, lze provést výkon v místním znečítlivění v analgosedaci (opět ve spolupráci se zkušeným anesteziologem) (2).

Sledování nemocných s bronchogenním karcinomem

Sledování nemocných s karcinomem plic patří do rukou pneumologa s onkologickou specializací. Sledování nemocných po ukončené léčbě má za cíl časně odhalit progresi a zahájit další léčbu (2).

Pokud nemocný po ukončené onkologické léčbě nemá potíže, považujeme za vhodné provádět přešetření (restaging) po 3 měsících. Udává-li nemocný nové potíže, je vhodné provést přešetření (restaging) ihned. Pravidelné sledování

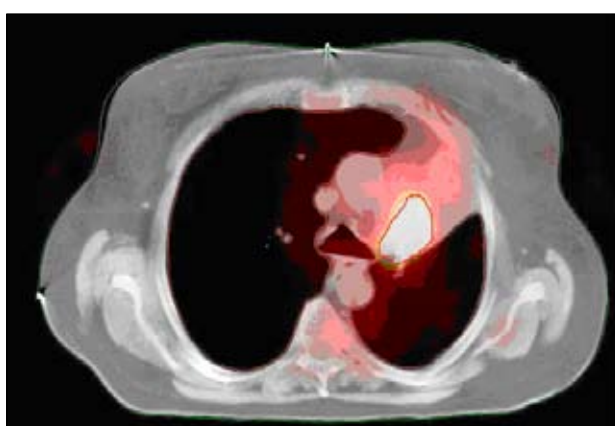
má význam i pro ty nemocné, u nichž po stanovení diagnózy nebyla zvolena léčba s kurativním záměrem. Díky pravidelným kontrolám můžeme včas zachytit nový příznak a dobře zvolenou léčbou paliativní pak můžeme zlepšit kvalitu života nemocného (2).

Závěr

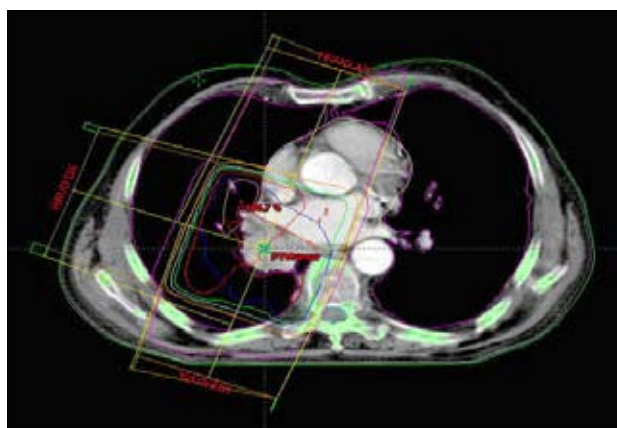
Za posledních 30 let se medián přežití u nemocných s pokročilým NSCLC prodloužil pouze o 6 měsíců. Hlavní příčinou je to, že onemocnění je diagnostikováno až při objevení příznaků a ty jsou přítomny u pokročilých klinických stádií. Současný výzkum v oblasti pneumoonkologie se soustřeďuje na nalezení prediktivních faktorů cílené biologické léčby a také na včasný záchyt onemocnění u rizikových skupin obyvatel.



Obrázek 1: Cílové objemy u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu



Obrázek 2: Zakreslení GTV (Gross Tumor Volume) s využitím obrazu PET-CT



Obrázek 3: Technika 3 konvergentních polí, izodozní plán

Literatura:

1. Zatloukal P, Petruželka L. Karcinom plic. Grada, Praha, 2001: 367
2. Skříčková J, Špelda S, Kaplanová J, a kol. Bronchogenní karcinom (33-53). In: Z. Adam, J. Vorlíček, J. Vaníček a kol.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Grada Publishing Praha 2002, ISBN 80-7169-792-3, 604
3. Pešek M., et al. Bronchogenní karcinom. Galén, Praha, 2002: 235
4. <http://www.svod.cz>
5. Ginsberg RJ. Lung Cancer. BC Decker Hamilton, London, 2002: 175
6. Goldstraw P, Crowley J, Chanski K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. J Thorac Oncol. 2007; 2: 706-714
7. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol 22; 1999: 453-457
8. Kolek, v, Grygárková, I., Hajdúch M, et al. Neoadjuvantní chemoterapie

- pie u hraničně operabilních stádií IIIA nemalobuněčného karcinomu plic kombinací vinorelbina a karboplatina. Následná cílená adjuvantní chemoterapie. *Klinická onkologie* 2001; 14: 55-58
9. Le Chevalier T, Arriagada R, Le Pechoux C, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60
 10. Molina JR, Dusi AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. *CHEST* 2006; 130:1211-1219
 11. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a metaanalysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47:69-80
 12. Sirohi B, Ashley S, Bortin A, et al. Early Response to Platinum – Based First – Line Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer May Predict Survival. *J thorac Oncol*. 2007;2:735-740
 13. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-63
 14. Altung O, Stewart D, Fossella F, et al. Many Patients over 80 Years and Older with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Can Tolerate Chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2007;2: 141-146
 15. Hennessy BT, Hanrahan EO, Breathnach OS. Chemotherapy Options for the Elderly Patient with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 270-277
 16. Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97
 17. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25(3):313-318
 18. Cerfolio RJ, Bryant AS, Spencer SA et al. Pulmonary resection after high-dose and low-dose chest irradiation. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1224-1230
 19. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group- RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3480-3487
 20. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multimodality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5883-5891
 21. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 1993;12:329
 22. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699
 23. International Commission of Radiation Units, Measurement, report no. 62: Prescribing, Recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD:ICRU, 1999
 24. Shennib J, Bogart A, Herndon J. Thoracoscopic wedge resection and radiotherapy for T1N0 non-small cell lung cancer (NSCLC) in high risk patients: preliminary analysis of a CALGB and ACOG Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):232
 25. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024
 26. Grills IS, Fitch DL, Goldstein NS, et al. Clinicopathologic analysis of microscopic extension in lung adenocarcinoma: defining clinical target volume for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):334-341
 27. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of 18 FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:923-931
 28. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet oncology* 2001;2:659-666
 29. Schalenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, et al. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: dose-volume correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):410-416
 30. Graham MV, Purdy JA, Emani B., et al. Clinical dose-volume histogram for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):323-329
 31. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):318-328
 32. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92(5):1213-1223
 33. Stejskal J, Cwiertka K, Čoupek P, et al. Karcinomy plic. In: Šlampa P, Petera J. *Radiační onkologie, Praha, Galén, 2007. s.171-186*
 34. Dy GK, Adjei AA. Novel Targets for Lung Cancer Therapy: Part II. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3016-3028
 35. Niklinski J, Hirsch FR. Molecular approaches to lung cancer evaluation. *Lung Cancer* 2002; 38: S9-S17
 36. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139
 37. Pham D, Kris MG, McDonough T, et al. Estimation of the likelihood of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations based on cigarette smoking history in patients with adenocarcinoma of the lung. *ASCO* 2005, abstract 7069
 38. Bonomi P. Clinical studies with non-irresistible EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2003; 41: S43-S48
 39. Shepherd F, Pereira J, Ciuleanu E, et al. Molecular analysis of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and protein expression in patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial BR.21. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (post-meeting edition);23:14S (Abstract 7022)
 40. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32
 41. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 22; 1999: 453-457
 42. Montes JF, Garcia-Valero J, Ferrer J. Evidence of Intervention in Talc-Induced Pleural Adhesions. *CHEST* 2006; 130:702-709

Korespondenční adresa:
 Prof. MUDr. Jana Skříčková,
 Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
 Jihlavská 100, Brno
 jskric@fnbrno.cz tel. 602726490

Došlo / Submitted: 15. 10. 2008
 Přijato / Accepted: 16. 10. 2008

Autofi deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.