

KOMENTÁŘ K SOUČASNÉMU STAVU A PERSPEKTIVÁM LÉČBY BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.

Klinika tuberkulózy a respiračních onemocnění FNŠP Ostrava-Poruba

Plicní rakovina způsobuje ve světě více jak 1 milión úmrtí. Přes dobře známý vztah mezi kouřením a plicní rakovinou počet nových případů neustále stoupá, zvláště mezi ženami. Během posledních 20 let bylo věnováno značné úsilí snížit úmrtnost na tuto chorobu. Léčba rakoviny plic využívá postupů chirurgických, radioterapie, kombinované chemoterapie, kombinovaných přístupů chemoterapie a současné radioterapie a nově i biologické léčby. Přesto výsledky v dlouhodobém přežití jsou velmi skromné. Jen malá část pacientů přežívá více jak jeden rok po stanovení diagnózy a méně než 15 procent přežívá 5 let (1).

Malobuněčnou formu plicní rakoviny (small cell lung cancer – SCLC) diagnostikujeme ve 20–25 procentech případů plicní rakoviny, 40 procent těchto pacientů je diagnostikováno v limitovaném stádiu choroby omezeném na oblast hrudníku. Chemoterapie a radioterapie spolu s profylaktickým ozářením neurokrania má za výsledek medián přežití těchto pacientů mezi 18 až 24 měsíci a pouhých 20 procent z nich přežije více jak dva roky. Bez léčby činí medián přežití tohoto stádia nemoci malobuněčné plicní rakoviny pouze 6–12 týdnů. Šedesát procent nemocných s malobuněčnou formou plicní rakoviny je však diagnostikováno s extenzívní metastatickou formou nemoci, kdy má postiženo metastázami jednu nebo více oblastí mimo hrudník jako mozek, játra, kosti nebo kostní dřev. Kombinovaná chemoterapie a lokální léčba radioterapií přináší těmto nemocným přes významnou chemosenzitivitu a radiosenzitivitu medián přežití od sedmi do devíti měsíců a jen nepatrné množství, pokud vůbec, přežije dva roky. Po dvaceti letech klinických studií vyhodnocujících tyto pacienty je pozorováno zlepšení v přežití o pouhé dva měsíce (1, 4).

V léčbě nemalobuněčné plicní rakoviny (non small cell lung cancer – NSCLC) bylo učiněno většího pokroku. Nicméně plicní resekce představuje stále základní kámen v léčbě této formy plicního karcinomu. Chirurgická léčba dosahuje nejlepších výsledků v časných stádiích nádorového onemocnění. Nejlepší prognózy dosahují nemocní, jejichž nádor byl klasifikován jako T1N0, u kterých bývá zaznamenáno pětileté přežití větší než 60 procent (6). Operace musí být vedena na základě možností onkochirurgické radikality, která spočívá v odstranění tumoru se současným odstraněním regionálního lymfatického řečiště. Problematické je zvláště určení postižení mediastinálních uzlin ve stádiu N2 dle TNM klasifikace. Dostupné zobrazovací metody, především CT s podáním kontrastní látky

nemají dostačující vypovídající schopnost a to i v kombinaci s pozitronovou emisní tomografií. Pouze 30% nemocných má v době stanovení diagnózy resektabilní onemocnění. K tomuto účelu se využívá co možná nejexaktnějšího předoperačního stagingu s využitím všech dostupných (i chirurgických) vyšetřovacích metod jako je např. mediastinoskopie nebo videothoraskopie a další. Většina autorů považuje za důležité již před operací diagnostikovat stupeň N2 postižení mediastinálních uzlin pro možnost využití neoadjuvantní (předoperační) chemoterapeutické léčby se záměrem tzv. downstagingu, tj. snížení stupně postižení především v uzlinách mediastina a umožnit tak radikální resekci. Podíl radikálně operovaných nemocných s NSCLC je však v celém světě poměrně nízký z důvodu častější diagnostiky pokročilejších než operabilních stádií nemoci dle mezinárodní klasifikace TNM (2). V České republice operabilita nedosahuje 20%, v roce 1995 11,7% a značně se liší dle regionů. Kritéria onkologické operability u nemalobuněčné plicní rakoviny jsou jasně stanovena a je jen otázkou důsledné aplikace vyšetřovacích guidelines a následně kvalitu a zodpovědnosti pneumoonkologa a chirurga k těmto kritériím a požadavkům na chirurgickou léčbu NSCLC, aby bylo dosaženo co nejlepších výsledků. Proto by měla být léčba i plicní rakoviny soustředěna do center zabývajících se důsledně touto problematikou a týmově řešící každý individuální případ choroby. Přestože dodržování těchto guidelines je dobrovolné, bylo na základě vyhodnocení klinických studií s dostatečnou přesností uzavřeno, že významně ovlivňují výsledky léčby i kvalitu života nemocných.

70% nemocných s NSCLC je však neoperabilních. Co se týče neresekabilního NSCLC, byla americkou společností pro klinickou onkologii stanovena guidelines pro léčbu i vyšetřovací metody (5). I zde je kladen zvláštní důraz na posouzení postižení mediastinálních uzlin již uvedenými zobrazovacími metodami

včetně pozitronové emisní tomografie a jejich předoperační biopsii, k dalším požadavkům patří posouzení predilekčních orgánů pro metastázování jako jsou orgány podbráničí, kostí a mozku. Tato guidelines se zásadním způsobem vyslovují nejen k přesné diagnostice, ale zvláště k indikacím další onkologické léčby v závislosti na fyzickém stavu pacienta, věku, pokročilosti choroby ve smyslu lokálně pokročilé nebo metastazující, cytostatickým režimům, počtu jejich cyklů, načasování radioterapie, uplatnění dalších linií léčby při progresi choroby a radioterapii v sekvenčním (následném) nebo konkomitantním (současném) podání s chemoterapií. Guidelines se vyslovují také k chirurgickému řešení solitárních metastáz a léčbě podpůrné.

K arzenálu současných možností léčby lokálně pokročilého a metastatického NSCLC patří chemoterapie a radioterapie a to i v kombinované tzv. konkomitantní (současně aplikované) podobě. Tato předpokládá velmi dobré organizační, technické i personální zázemí léčbu poskytujícího pracoviště, protože je provázena vyšší frekvencí nežádoucích účinků za cenu lehce příznivějších výsledků této náročné terapie. Nezbytná je důsledná podpůrná medikamentózní léčba a pečlivá kontrola nemocných s možností řešit zvýšenou toxicitu této kombinované terapie a to i na jednotce intenzivní péče (3).

V rámci chemoterapeutických režimů pro tato lokálně pokročilá a metastatická stádia nemoci IIIB a IV jsou jako celosvětový standard zavedena do praxe cytostatika III. generace (paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin) spolu s platinovými deriváty (cisplatin, karboplatin). Ta přinesla do výsledků léčby pokročilých stádií NSCLC prodloužení přežití o více jak 7–11 měsíců. Podle výsledků studií posledních let jsou už možnosti další konvenční chemoterapie vyčerpány a nepředpokládá se, že by další konvenční cytostatika nemocných s NSCLC mohla zásadně prodlou-

žit život. Z tohoto důvodu je v této době velmi intenzivně studována léčba biologická. Jedná se o přístup na subcelulární úrovni (proto intracelulární nebo molekulární chemoterapie). V současné době máme k dispozici nejvíce informací o ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor – EGFR), receptoru pro endotelový růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth faktor) a některé další. Ze složitého způsobu aktivace a mechanismu signálů z extracelulární části receptoru do intracelulární oblasti vyplývají terapeutické možnosti inhibice těchto receptorů a tím nádorového růstu (6).

Dále jsou zkoumány možnosti ovlivnění nádorového růstu monoklonálními protilátkami, cox 2 inhibitory a některými dalšími substancemi.

Možnost inhibice intracelulární domény EGFR s tyrozinkinázovou aktivitou pomocí inhibitorů tyrozinkinázové fosforylace je v terapii nemalobuněčné plicní rakoviny zkoumána

velmi intenzivně a výsledky se jeví jako slibné. Je to především nově zaváděný, nízkomolekulární, synteticky připravený anilinoquinazolinový derivát gefitinib produkovaný pod označením ZD1839 (Iressa), selektivně blokuje intracelulární receptorovou tyrozinkinázu EGFR. Má výrazné antiproliferační účinky, je účinný po perorálním podání, jako optimální se jeví dávka 250 mg. Podobný preparát je již zaveden do léčebné praxe v hematologii (imatinib – Glivec) a slibné účinky projevily také

erlotinib – Tarceva. Tato biologická léčba je méně toxická, nezasahuje přímo do dědičného materiálu, je více specifická v účinku na nádor a v kombinaci se stávající léčbou zlepšuje terapeutický index onkologické terapie (6).

Trvalým úkolem všech lékařů je však na diagnózu plicní rakoviny myslet v běžné praxi při rutinním i preventivním vyšetřování rizikového obyvatelstva především kuřáků, s cílem odhalovat časně formy nemoci přinášející možnost radikálního řešení.

Literatura

1. Carney DN. Lung cancer – time to move on from chemotherapy. *N.Eng. J. Med.*, Vol. 346, No. 2 – Jan 10, 2002: 126–128.
2. Čapov I, Wechsler J, Jedlička V, Vlček J, Peštál A, Katolická J, Doležel J. Kritéria onkologické operability u nemalobuněčné formy plicní rakoviny. *Klinická onkologie*, 16, 2003; 2: 49–53.
3. Čoupek P, Šeneklová Z, Perková H, Kebedeová D. Chemoradioterapie nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. *Časopis lékařů českých*, 142, 2003 (Suppl. 1): 40–43.
4. Krug LM. Introduction: Small Cell Lung Cancer – A Frustrating Disease. *Seminars in Oncology*, Vol 30, No.1, Feb, 2003: 1–2.
5. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli ChG, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J. of Clinical Oncology*, Vol 22, No 2- Jan 15, 2004: 1–24.
6. Skříčková J. EGFR a nemalobuněčný bronchogenní karcinom. *Zdravotnické noviny-Lékařské listy* 2004; 17: 18–21.