

Místo radioterapie v léčbě karcinomu plic

Milada Zemanová

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN Praha

Radioterapie hraje klíčovou roli v léčbě plicní rakoviny, ať už je navržena jako součást potenciálně kurativního léčebného plánu, nebo slouží jako paliativní léčba k potlačení symptomů, jako je hemoptýza, dušnost způsobená bronchiální obstrukcí nebo chronická bolest. Radioterapií by mělo být léčeno v některé etapě průběhu choroby, ať již s kurativním nebo paliativním záměrem, až 76 % všech pacientů, zatímco v České republice je každoročně skutečně aplikována radioterapie jen u 20–24 % nemocných s plicním nádorem. Radioterapie je nepominutelná zejména v lokálně pokročilém, inoperabilním stadiu, ale v poslední době s technologickým pokrokem umožňujícím rozšiřovat terapeutické okno ve smyslu vyšší účinnosti a nižší toxicity se její indikace posunuje i do časnějších stadií. Pro optimální léčebný postup u každého pacienta by měl být radioterapeut členem multidisciplinárního diagnosticko-léčebného týmu a spolurozhodovat o léčebné strategii v samém počátku léčby.

Klíčová slova: karcinom plic, radioterapie, chemoradioterapie.

The role of radiotherapy in lung cancer treatment

Radiotherapy plays a crucial role in the treatment of lung cancer, whether designed as part of a potentially curative treatment plan or intended as palliative therapy to suppress symptoms such as haemoptysis, dyspnoea due to bronchial obstruction, or chronic pain. Radiotherapy, with either curative or palliative intent, should be used for the treatment of up to 76 % of all patients at some stage of the disease, while, in the Czech Republic, only 20–24 % of lung cancer patients actually receive radiotherapy every year. Radiotherapy is particularly useful in locally advanced, inoperable stage, but with the recent technological advances allowing for an extended therapeutic window in terms of higher efficacy and lower toxicity, it has been indicated in earlier stages as well. To optimise the therapeutic procedure in every patient, a radiotherapist should be a member of the multidisciplinary diagnostic-therapeutic team and take part in decision making about the treatment strategy at the very beginning of the treatment.

Key words: lung cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy.

Onkologie 2009; 3(5): 281–284

Úvod

Rakovina plic je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na nádor ve světě, v České republice umírá ročně na tuto diagnózu více než 5 500 osob (1). Dlouhodobě přežívá přibližně 10 % nemocných, zejména proto, že minimálně u tří čtvrtin nemocných jde v době diagnózy o pokročilou chorobu ve stadiu III a IV nebo je stav inoperabilní pro interní kontraindikace operace. V léčbě těchto pacientů hraje radioterapie klíčovou roli, ať už je navržena jako součást potenciálně kurativního léčebného plánu nebo slouží jako paliativní léčba k potlačení symptomů, jako je hemoptýza, dušnost způsobená bronchiální obstrukcí nebo chronická bolest. Radioterapií by mělo být léčeno v některé etapě průběhu choroby, ať již s kurativním nebo paliativním záměrem, až 76 % všech pacientů. Tento údaj byl vypočítán na podkladě četnosti jednotlivých stadií a optimálního modelu léčby podle „evidence based“ doporučení v mezinárodně uznávaných standardech (2). Jiná publikace uvádí 61 % pacientů vhodných k radioterapii (3) a v tomto druhém modelu nejsou zahrnuti pacienti ve špatném celkovém stavu, kde paliativní radioterapie by měla jen malý benefit. V každém případě optimální stav je v příkrém

rozporu se skutečností v České republice, kde podle statistické ročenky ÚZIS bylo v roce 2005 léčeno radioterapií necelých 24 % všech pacientů s rakovinou plic (1).

Radioterapie v léčbě časného stadia

Ve stadiu I a II nemalobuněčného plicního karcinomu je diagnostikováno přibližně 25 % pacientů s plicní rakovinou. Četnost operací v ČR je v poslední době přibližně 10–12 % (1). Řada nemocných nemůže podstoupit kurativní plicní resekci pro sníženou funkční rezervu respiračního a kardiovaskulárního systému v souvislosti s četnými komorbiditami provázejícími tuto diagnózu spojenou s vyšším věkem a dlouholetým abúzem cigaret. Standardní léčbou v takovém případě je radioterapie. Konvenční RT v dávce 66–70 Gy umožňuje v případě stadia I přežití po 5 letech cca 15–25 %, s mediánem kolem 2 let (4). Tato dávka je ovšem pro tumoricidní efekt ložisek zřídka menších než 1 cm nedostačující. Snaha o zvýšení účinnosti eskalací dávky se zdá být slibnou cestou, protože malé plicní léze mohou být ozařovány s využitím moderních technologií za přijatelné radiační zátěže okolních zdravých tkání. Metoda, která se v poslední době

stále více objevuje v odborných publikacích, je stereotaktická radioterapie (SRT). SRT je vymezena těmito znaky:

1. přesné zajištění polohy těla během plánování, simulace i podání radioterapie,
2. stereotaktická registrace nádoru a kritických normálních orgánů v léčebné jednotce,
3. užití 10 nebo více svazků paprsků pro minimalizaci zatížení zdravých tkání,
4. tumoricidní dávky podávané s vysokou přesností,
5. léčba obvykle podávána v 3–5 frakcích, v dávkách, které přesahují radiobiologický ekvivalent 100 Gy.

Tolerance SRT je velmi dobrá, symptomatická radiační pneumonitis nastává méně než u 5 % nemocných, mortalita v důsledku toxicity této léčby je nulová a kvalita života je zachována i v případě významných komorbidit. Opatrnosti při indikaci této metody je zejména třeba při lokalizaci nádoru v těsné blízkosti hrudní stěny pro riziko osteonekrózy žebra a u centrálně uložených lézí v blízkosti velké cévy, jícnu nebo míchy. SRT pro periferně uložené nádory má výrazně méně nežádoucích účinků než chirurgická léčba. Analýzy evropských dat uvádějí poope-

rační mortalitu v případě plicních resekcí 1,7 % u nemocných mladších 60 let, zatímco u osmdesátníků mortalita stoupá na 9,4 %. Podobná analýza ze Spojených států popisuje u takto staré skupiny mortalitu 4,5 % po lobektomii a 8,5 % po pneumonektomii. Přitom po operaci je obvyklé zhoršení kvality života, s algickým syndromem u více než 50 % nemocných (5). Přitom 5leté přežití T1N0 nádorů po operaci je 67 % a v případě T2N0 57 %. V případě interně inoperabilních pacientů s NSCLC stadia I, kteří podstoupili stereotaktickou radioterapii (SRT), je opakovaně uváděno dosažení lokální kontroly v rozmezí 85–95 % (6) a dlouhodobé (3leté) přežití nad 80 %. Pro tyto výsledky u interně inoperabilních nemocných je SRT možným konkurentem chirurgie u NSCLC. Taková možnost má dnes ovšem i řadu odpůrců a oprávněných námitek, u operabilních nemocných by měla být stále považována za experimentální postup, ale byly již zahájeny randomizované studie porovnávající operaci verus SRT u nemocných s NSCLC časného stadia únosných k operaci.

Radioterapie u pokročilého stadia s kurativním záměrem

Přibližně 1/3 nemocných s nemalobuněčným karcinomem má lokálně pokročilé onemocnění bez metastáz, které však není možné řešit chirurgicky. Radioterapie samotná je od 80. let minulého století tradiční standardní terapií pro stadium III, ovšem je spojena s malým prodloužením přežití (střední doba z 8 na 10 měsíců), což stěží překračuje dobu, po kterou je pacient léčen.

U stadia III NSCLC je možnost eskalace dávky RT do tumoricidních hodnot limitována rizikem plicního poškození. S rizikem závažné plicní toxicity jsou korelovány různé objemy normální plicní tkáně ozářené určitou dávkou, nejčastěji je používáno hodnocení procentuálního podílu z objemu zdravé plicce ozářeného dávkou vyšší než 20 Gy (V20) nebo je hodnocena průměrná dávka podaná na zdravou plicí. Aktuálně publikovaná studie udává zhoršené přežívání u pacientů, kteří měli relativní objem V20 vyšší než 35 %. Klinické charakteristiky, které předvídají vysoké hodnoty V20, zahrnují metastázy v kontralaterálním hilu nebo periferní tumor v dolním laloku s postižením kontralaterálních horních mediastinálních uzlin. Riziko závažné jícnové reakce koreluje s objemem jícnu zahrnutým v oblasti vysoké dávky a také s počtem postižených uzlinových etáží (7).

V současnosti je standardem léčby u stadia III NSCLC ozáření tzv. „involved-field“, to znamená, že se upouští od preventivního ozařování celých

uzlinových oblastí mediastina, kde nejsou zjištěny zvětšené uzliny. Tento postup není doprovázen zvýšenou četností recidiv v preventivně neozařených částech mediastina. Pro takovou radioterapii je nezbytné CT plánování. Zavádění tzv. 4D CT (korelovaného na základě dýchacích pohybů) dovoluje užívat specifické strategie, ve kterých je aplikace RT realizována jen v určité fázi respiračního cyklu, buď ovládaného pacientem, nebo automatickou monitorací dýchacích pohybů, a která umožňuje zmenšit ozařovaný objem o okraje přidávané kvůli rozsahu dýchacích pohybů. Ačkoli u vybraných nemocných ve stadiu III jsou proveditelné vyšší dávky RT (70–74 Gy při kombinaci s chemoterapií), zatím neexistuje randomizovaná studie, která by podporovala rutinní podávání dávek vyšších než 64–66 Gy (8).

Pro bezpečnou aplikaci vyšších dávek záření je nezbytný co nejpřesnější staging choroby. V posledních letech došlo ke kvalitativnímu posunu u nádorů plic zejména díky FDG (fluorodeoxyglukóza) – PET (pozitronová emisní tomografie), eventuálně fúzi PET/CT. PET/CT jako stagingové vyšetření mění staging choroby cca v 10–20 %, jednak odhalením drobných metastatických ložisek s následnou indikací paliativní terapie, nebo naopak zpochybněním metastatického postižení v hrudních uzlinách či jiných ložiscích umožní radikální chirurgickou léčbu. PET/CT lze také využít k plánování radioterapie, kdy zlepší přesnost stanovení cílových objemů (např. hranice tumoru/atektázy, lokalizace postižených uzlin apod). Molekulární zobrazení v podobě PET umožňuje neinvazivní hodnocení metabolického stavu nádoru a odpovědi na léčbu. U NSCLC bylo prokázáno, že vysoká absorpce FDG u neléčených případů koreluje pozitivně s přežitím. Za druhé zbytková aktivita FDG několik měsíců po ukončení terapie prokázala korelaci s histopatologickou odpovědí a předpovídá přežití mnohem přesněji než CT.

Alterované frakcionační režimy, které umožňují zvýšit radiobiologicky ekvivalentní dávku, byly zatím ověřovány v nemnoha randomizovaných studiích. Nejvíce známá a citována je studie CHART (kontinuální hyperfrakcionovaná akcelerovaná radioterapie), která prokázala prodloužení přežití u NSCLC užitím krátkého 12denního režimu s třemi frakcemi denně, podáváním i během víkendů (9). V explorativní analýze studie bylo zjištěno, že u adenokarcinomů měla tato změněná frakcionace naopak efekt horší, než standardní radioterapie. Nelze vyloučit, že rozdílnost kinetiky národového růstu a citlivosti k radioterapii epidermoidních karcinomů a adenokarcinomů, a přitom narůstající incidence adenokarcinomů, je příčinou

neúspěchu dalších studií s alterovanými režimy. Poslední z nich, studie CHARTWEL, prezentovaná na ECCO konferenci 2009 (10), rovněž neprokázala prospěch experimentálního režimu v celé léčené populaci, i když v některých podskupinách, jako je vyšší stadium a předcházející chemoterapie, byla zjištěna lepší lokální kontrola alterovaným režimem RT.

V posledních 20 letech bylo v přístupu k léčbě lokálně pokročilých NSCLC nepochybně dosaženo pokroku zejména kombinací se systémovou chemoterapií. Randomizované studie prokázaly, že prodloužení přežití může být dosaženo přidáním chemoterapie buď sekvenčně, nebo konkomitantně. Konkomitantní léčba je účinnější zejména u pacientů v dobrém celkovém stavu, za cenu výraznějších akutních nežádoucích účinků.

Moderní éru kombinované léčby zahájilo zveřejnění studie CALGB 8433 Dillmanem v roce 1990 (11). Tato studie prokázala jasný prospěch pro přežití při indukční chemoterapii (2 cykly cisplatina a vinblastin), následované definitivní RT (60 Gy) ve srovnání s RT samotnou. Střední doba přežití byla prodloužena o 4 měsíce (14 verus 10 měsíců, $p=0,0066$), s přetrvávajícím vlivem na dlouhodobé přežívání. Současná metaanalýza zveřejněná Le Chevalierem a spol. (12) (22 studií, 3 839 pacientů) potvrdila lepší přežívání u sekvenční CHRT oproti RT samotné: zvýšení z 8,7 na 11,3 % ve 3 letech (HR 0,88, CI 0,82–0,94, $p=0,0001$). Nebyl zjištěn důkaz o rozdílnosti účinku podle druhu nebo časování chemoterapie, ani v podskupinách podle věku, pohlaví, PS, histologie nebo stadia.

Ve stejné době, kdy začala být standardem sekvenční CHRT, se objevilo několik studií popisujících prospěch konkomitantní CHRT ve srovnání s RT samotnou. Význačnou práci v tomto ohledu byla studie EORTC (European Organization for research and Treatment of Cancer) (13), která prokázala jasné prodloužení přežití při užití denní cisplatiny (6 mg/m²) během RT oproti RT samotné. Po dvou letech přežívalo 26 % nemocných ve skupině s denní CHT, oproti 13 % v kontrolní skupině a 19 % ve skupině s týdenní aplikací cisplatiny při RT ($p=0,04$). Prospěch oproti RT samotné byl dosažen hlavně díky zvýšené lokální kontrole. Metaanalýza 16 studií s 2 910 nemocných o mediánu sledování 5,3 roku potvrdila přednost konkomitantní CHRT oproti RT samotné (12). Byl zjištěn významný rozdíl v přežití ve prospěch konkomitantní CHRT, s 3,2 % rozdílem v 3letém přežití: 16,6 % vs 13,4 % (HR=0,88, CI 0,81–0,95, $p=0,0008$).

Později dvě rozdílné studie prokázaly prospěch konkomitantní léčby v porovnání se sekvenční CHT následované RT. Japonská studie zařadila 320 pacientů do prospektivní randomizované studie fáze III porovnávající režim MVP (mitomycin, vinblastin, cisplatina) podávaný sekvenčně s následnou RT (56 Gy, split režim) oproti identické CHT a RT podávané konkomitantně od prvního dne CHT. Nemocní s konkomitantní léčbou měli o 3,3 měsíce delší střední dobu přežití (16,6 vs 13,3 měsíce, $p=0,03$), což znamenalo zlepšení 5letého přežití (15,8 vs 8,0 %) (14). Ve velké studii RTOG 9410 bylo randomizováno 610 pacientů buď k sekvenční CHT a RT podle standardního protokolu CALGB 8433, nebo ke konkomitantní CHRT s frakcionací jednou denně nebo 2x denně plus CHT. Nemocní v rameni s RT 1x denně měli CHT obdobnou jako sekvenční rameno (vinblastin a cisplatina), zatímco v rameni s hyperfrakcionací 69,6 Gy byla CHT v kombinaci cisplatina a etoposid per os. Normofrakcionovaná konkomitantní CHRT dosáhla medián přežití 17 měsíců, oproti 14,6 měsícům v sekvenčním rameni (15). $P=0,038$ bylo téměř stejné jako v japonské studii, stejně jako 5leté přežití (16 % vs 10 %). Tyto dvě studie fáze III představují největší soubory s jasným prospěchem v přežití u konkomitantní léčby ve srovnání se sekvenční. Cisplatinu s vinorelbinem v rameni sekvenčním i konkomitantním použila česká studie, s významným prospěchem přežití v konkomitantním rameni (medián přežití 16,6 měsíce vs 12,9 měsíce, $P=0,023$, HR=0,61, 95 % CI 0,39–0,93), 3leté přežití 18,6 vs. 9,5 % (16). Prospěch konkomitantní CHRT proti sekvenční léčbě zdůraznila také recentní metaanalýza těchto postupů (17). Bylo v ní analyzováno sedm různých studií zahrnujících celkem 1 301 pacientů. Byl zjištěn absolutní rozdíl 4,4 % (15 % vs. 11 %) v 5letém přežití ve prospěch konkomitantní léčby (HR 0,83, 95 % CI 0,73–0,94, $p=0,002$). Tento prospěch byl dosažen za cenu významného zvýšení zejména akutní jícnové reakce (stupeň 3–4 dle WHO 18 % vs. 3 %, $p<0,0001$), ale nebyl zjištěn významný rozdíl v dlouhodobém riziku plicního postižení. Je nutné zdůraznit, že většina těchto studií byla prováděna u pacientů v dobrém celkovém stavu, s minimálním úbytkem na váze, což představuje přibližně 50–60 % všech lokálně pokročilých NSCLC. V metaanalýze zmíněné výše snížila konkomitantní CHRT významně četnost lokoregionální progrese, zatímco nebyl zjištěn žádný rozdíl v množství vzdálených recidiv mezi konkomitantním a sekvenčním postupem.

Zdá se, že ti, kdo léčí lokálně pokročilý NSCLC, jsou rozděleni do dvou různých táborů: jeden preferuje nízké dávky radiosenzibilizující CHT během RT, druhý dává přednost plným dávkám systémové léčby v průběhu RT. Až dosud tyto přístupy nebyly prospektivně porovnávány v kontextu jednotného režimu. Většina studií s plnou dávkou CHT užívá cisplatinu a etoposid, (EP) event. vinorelbin, zatímco většina radiosenzibilizačních studií využívá paklitaxel a karboplatinu. Ve výsledcích studií fáze II byl obecně medián přežití pozorovaný u paklitaxelu s karboplatinou nižší než u cisplatiny. Ovšem množství pacientů vhodných pro léčbu karboplatinou je jasně větší než pro toxičtější cisplatinu. Až dosud nebyl porovnáván obecně užívaný režim karboplatina/paklitaxel/RT s režimem EP/RT, ani nebyl srovnán účinek režimu s plnou dávkou paklitaxelu (175–200 mg/m²) a karboplatiny (AUC 5–6) každé tři týdny s radiosenzibilizačními dávkami paklitaxelu (50 mg/m²) a karboplatiny (AUC 2) jedenkrát týdně během RT, ačkoli bezpečnost cyklické třítydenní léčby v tomto složení byla ověřena.

Závěrem lze konstatovat, že konkomitantní CHRT se stala standardním přístupem v léčbě lokálně pokročilého NSCLC. Zvyšování účinnosti a kontrola toxicity jsou dva hlavní cíle dalšího vývoje. Konkomitantní CHRT buď s týdenním paklitaxelem a karboplatinou, nebo plnými dávkami cisplatiny a etoposidu, eventuálně vinorelbínu, dosahuje nejlepších výsledků v přežití a měla by být pokládána za standardní volbu. U nemocných, kteří byli léčeni radiosenzibilizačními dávkami během radioterapie, může být zváženo podání plné dávky konsolidační chemoterapie o stejném složení po ukončení CHRT.

Pooperační radioterapie

Po operaci NSCLC ve stadiu II a III příznivě ovlivňuje přežití adjuvantní CHT. Přesto se lokální recidiva manifestuje u 40–60 % pacientů v N2 stadiu. Pooperační radioterapie byla od 80. let minulého století v mnoha centrech standardní součástí léčby. Metaanalýza PORT (18) publikovaná v roce 2000 však prokázala, že nemocní ve stadiu I a II, kteří byli ozáření, měli horší dobu přežití, než v případě operace samotné. Jen u pN2 pozitivních případů vedlo pooperační ozáření k lepší lokální kontrole, bez vlivu na přežití. Současná SEER analýza (19) předpokládá, že pooperační radioterapie zlepšuje přežití nemocných s N2 stadiem, ale bylo zde také zjištěno, že radioterapie zhoršuje prognózu pacientů po operaci v N0 a N1 stadiu. Medián sledování v analýze SEER je relativně krátký a pro

zhodnocení pozdní radiační toxicity je potřeba delší doby. V současnosti byla zahájena evropská studie fáze III porovnávající moderní techniku radioterapie s postupem bez RT u stadia N2. Tato studie bude zahrnovat pacienty po kompletní resekci v N2 stadiu, přitom je povoleno užití neoadjuvantní nebo adjuvantní CHT. Bude zařazeno 700 pacientů, primárním cílem studie je 3leté přežití bez recidivy, s předpokladem prokázat 10% rozdíl.

Paliativní radioterapie

Indikace paliativní radioterapie se řídí podobnými zásadami v případě nemalobuněčného i malobuněčného karcinomu. Je vhodná jednak k ozáření primárního hrudního postižení, nebo k léčbě metastáz, nejčastěji kostních nebo mozkových, vzácněji v jiných lokalizacích (podkoží, játra). Hlavní otázkou při rozhodování o paliativní radioterapii je její načasování a zařazení do léčebné taktiky v kombinaci se systémovou chemoterapií nebo biologickou léčbou. Právě v této souvislosti bude velmi důležitá součinnost radiačního onkologa a pneumoonkologa při rozhodování, která modalita, lokální nebo systémová, může v dané situaci přinést největší prospěch s minimálními nežádoucími účinky, protože žádný standard nemůže postihnout různorodost klinických situací. Klinický výzkum řešil otázku, zda ozařovat kurativně neřešitelné, ale asymptomatické nitrohrudní postižení ihned po stanovení diagnózy, nebo až po vzniku příznaků. Výsledky této studie vyzněly spíše pro odklad RT až do doby vzniku symptomů (20), protože časné ozáření asymptomatických pacientů neovlivnilo kontrolu symptomů, kvalitu života ani celkové přežití oproti pozdější aplikaci radioterapie až po vzniku symptomů, které bylo nutné u 42 % pacientů kontrolní skupiny. Další studovanou otázkou byla optimální velikost dávky a způsob frakcionace. V současnosti je možné použít celou škálu frakcionačních režimů od jednorázového ozáření v dávce 10 Gy, až po konvenční frakcionaci 2 Gy denně po dobu 4–5 týdnů, které mají stejný vliv na kontrolu symptomů. Hlavním rozhodujícím kritériem je očekávaná délka přežití, protože režimy s vysokou jednotlivou dávkou a krátkou celkovou dobou ozáření vedou nejrychleji k ústupu symptomů, ale jsou rizikové ve smyslu pozdní toxicity.

Zvláštní postavení má radioterapie mozkových metastáz, kde je významný rozdíl v účinnosti mezi ozářením celého mozku obvyklou paliativní dávkou 30 Gy v 10 frakcích a mezi stereotaktickým ozářením izolované metastázy,

respektive malého počtu metastáz (známý je u nás gama nůž, ale je možné i stereotaktické ozáření na lineárním urychlovači – tzv. X nůž, rovněž dostupný v ČR). Účinnost stereotaktické radioterapie je srovnatelná s chirurgickou resekcí, a pokud nedojde k metastatickému rozsevu v jiné části mozku nebo somaticky, mohou pacienti po ozáření jedné nebo několika metastáz gamanožem přežívat dlouhodobě.

Radioterapie malobuněčného karcinomu

Malobuněčný karcinom představuje přibližně 20 % případů plicní rakoviny, obvyklá je zde anamnéza kuřáctví cigaret a manifestuje se obecně v pokročilejších stadiích než malobuněčný karcinom – přibližně 1/3 nemocných v době diagnózy má onemocnění omezené na hrudník, tj. do stadia III, 2/3 jsou zjištěny ve stadiu IV nebo IIIB s výpotkem.

Přidání radioterapie k chemoterapii u limitovaného stadia významně prodlužuje přežití ve srovnání s chemoterapií samotnou. Účinnější je zařazení radioterapie konkomitantně co nejdříve po zahájení chemoterapie. Optimální dávka záření a frakcionace je stále předmětem klinického výzkumu. V současné době je doporučována jako nejúčinnější forma RT hyperfrakcionace, tj. podávání 2x denně, v celkové dávce 45 Gy, vyšší dávky již nebyly konkomitantně s chemoterapií tolerovány (21). Tento režim byl však porovnáván se stejnou dávkou podávanou 1x denně, která je ale radiobiologicky významně nižší. Přitom ozáření 1x denně konkomitantně s chemoterapií umožňuje bezpečné zvyšování dávky nad 60 Gy. Nyní jsou očekávány výsledky randomizované studie hyperfrakcionace verus normofrakcionace v tzv. ekvitoických dávkách.

Nedílnou součástí léčebné strategie po 20 letech výzkumu je dnes profylaktické ozáření neurokrania, které přináší absolutní prodloužení 5letého přežití o 5 % (z 15 na 20 %) (22) u limitovaného onemocnění, po dosažení kompletní remise, a nověji též u pacientů s extenzivní, tj. metastazující chorobou, kteří mají po chemoterapii částečnou nebo kompletní odpověď (23).

Paliativní radioterapie malobuněčného karcinomu se řídí stejnými zásadami jako radioterapie u NSCLC s tím, že vzhledem k chemosenzitivě bude v první linii léčby metastazujícího onemocnění zvažována vždy spíše nejprve chemoterapie.

Závěr

Radioterapie je základní a nepominutelná modalita v léčbě plicní rakoviny. Zapojení radiač-

ních onkologů do léčebné strategie by mělo být obvyklou praxí. Klíčové pro zajištění optimálního léčebného postupu u každého pacienta je, aby radioterapeut byl členem multidisciplinárního týmu složeného minimálně z pneumologa, radiodiagnostika, pneumochirurga, klinického onkologa a radiačního onkologa. Indikace radioterapie u plicních nádorů se v České republice v současnosti pohybuje pod 50 % optimálního stavu. Ať už je příčinou vysoké procento pacientů vůbec neléčených pro celkově špatný stav v době stanovení diagnózy, horší dostupnost radioterapie v některých regionech ve smyslu vzdálenosti nebo čekací doby na léčbu, nebo se na tom podílí jednostranné zaměření na systémovou terapii ze strany ošetřujícího pneumonologa, měla by být tato situace výzvou ke zlepšení pro všechny lékaře pečující o nemocné s plicní rakovinou.

Literatura

- Novotvary 2005 ČR, ÚZIS ČR 2008.
- Delaney G, Barton M, Jacob S, Jalaludin B. Model rozhodování o zařazení radioterapie do léčby karcinomu plic. *Lancet Oncology* – české vydání. 2003; 2: 141–151.
- Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 973–985.
- Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, Iannuzzi M, McGinn T. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005 Sep; 128(3): 1461–1467.
- Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135(2): 247–254.
- Timmerman RD, Park C, Kavanagh BD. The North American Experience with Stereotactic Body Radiation Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(supl 3): S101–S112.
- Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, Mohan R, Cox JD, Komaki R. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Dec 1; 66(5): 1399–407.
- Lee CB, Stinchcombe TE, Rosenman JG, Socinski MA. Therapeutic advances in local-regional therapy for stage III non-small-cell lung cancer: evolving role of dose-escalated conformal (3-dimensional) radiation therapy. *Clin Lung Cancer*. 2006 Nov; 8(3): 195–202. Review.
- Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmer M. 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): 137–148.
- Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated vs conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer Suppl*. 7, 2009; (3): 4 (4LBA).
- Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation ver-

sus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990 Oct 4; 323(14): 940–945.

- Le Chevalier T, Auperin A, Burdett S, et al. Sequential radiochemotherapy versus radiotherapy alone and concomitant radiochemotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2(suppl 4): 1–04 S 309.
- Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20; 326(8): 524–530.
- 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.
- Curran WJ, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 621. Abstract 2499, RTOG 9410.
- Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004; 46, 1: 87–98.
- Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*. 2006 Mar; 17(3): 473–483.
- Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. PORT Meta-analysis Trialists Group. [No authors listed] *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD002142. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1): CD002142.
- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2998–3006.
- Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. BMJ*. 2002 Aug 31; 325(7362): 465.
- Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28; 340(4): 265–271.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12; 341(7): 476–484.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16; 357(7): 664–672.

MUDr. Milada Zemanová

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz