

Postavení chemoterapie v léčbě karcinomu plic

Jana Skříčková, Lenka Babičková, Jana Špeldová
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Karcinom plic je podle údajů z roku 2005 v České republice jeden z nádorů s nejvyšší incidencí a u mužů je nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory. V době stanovení diagnózy se u více jak 50 % nemocných jedná o nádory v pokročilém stadiu, kdy není možná léčba chirurgická. Jednou ze základních léčebných modalit karcinomu plic je chemoterapie, kterou se zabýváme v našem sdělení.

Klíčová slova: karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, malobuněčný karcinom plic, chemoterapie.

The role of chemotherapy in lung cancer treatment

According to statistics of the year 2005 bronchogenic carcinoma is one of the tumours with the highest incidence and in men the most common cause of death of malignant tumours. In the time of diagnosis determination more than 50 % of patients have tumours in advanced stages, when local treatment is not possible. One of the basis medical possibilities of bronchogenic carcinoma treatment is chemotherapy, that we are deal with in our message.

Key words: bronchogenic carcinoma, non-small cell lung carcinoma, small cell lung carcinoma, chemotherapy.

Onkologie 2009; 3(5): 285–291

Úvod

Chemoterapie znamená podávání léků, které jsou produkty chemické syntézy. Chemoterapeutika se používají jak k léčbě onkologických onemocnění, tak k léčbě jiných (bakteriálních, virových, plísňových, parazitárních) onemocnění. *V onkologii se pod pojmem chemoterapie rozumí podávání léků s cytotoxickým účinkem*, ať již jsou původu syntetického, nebo jde o deriváty látek získaných z rostlin či plísní. Dle mechanismu účinku je lze třídit do několika skupin (1).

Chemoterapie je také jednou z modalit, které jsou užívány v léčbě karcinomu plic. A právě postavení chemoterapie v léčbě plicní rakoviny je věnováno naše sdělení.

Pro pochopení dalšího textu uvádíme základní informace o karcinomu plic. 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. Přesné stanovení, zda nádor pochází z oblasti průdušek nebo z plicního parenchymu, není vždy možné a ani nemá pro další léčbu význam (2, 3).

Morfologická klasifikace karcinomu plic

Doposud obecně uznávaným morfologickým členěním je následující klasifikace WHO, která byla publikována v roce 1999 skupinou vedenou Travisem (4). Tuto histologickou klasifikaci uvádíme proto, že v posledních dvou letech se léčba některými cytostatiky řídí právě morfologickou diagnózou (2, 5, 6).

Preinvazivní léze

Skvamózní dysplazie/karcinom in situ
Atypická adenomatózní hyperplazie
Difuzní idiopatická hyperplazie plicních neuroendokrinních buněk

Invazivní maligní léze

Skvamózní karcinom

Varianty
Papilární
Z jasných buněk (Clear cell)
Z malých buněk (Small cell)
Bazaloidní

Malobuněčný karcinom

Varianta
Kombinovaný malobuněčný karcinom

Adenokarcinom

Acinární
Papilární
Bronchoalveolární karcinom
Nehlenotvorný typ (Clara buňky/pneumocyty typu II)
Hlenotvorný typ (z pohárkových buněk)
Smíšený mucinózní a nemucinózní typ
Solidní hlenotvorný adenokarcinom
Adenokarcinom se smíšenými podtypy

Varianty
Dobře diferencovaný fetální adenokarcinom
Hlenotvorný (koloidní) adenokarcinom
Hlenotvorný cystadenokarcinom
Adenokarcinom Signetova prstence
Adenokarcinom z jasných buněk

Velkobuněčný karcinom

Varianty
Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
Bazaloidní karcinom
Karcinom podobný lymfoepiteliomu
Karcinom z jasných buněk
Velkobuněčný karcinom s rhabdoidním fenotypem

Adenoskvamózní karcinom

Karcinomy s pleiomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními elementy

Karcinomy s vřetenovitými nebo obrovskými buňkami
Pleiomorfní karcinom
Vřetenobuněčný karcinom
Obrovskobuněčný karcinom

Karcinosarkom

Plicní blastom

Karcinoidní nádory

Typický karcinoid
Atypický karcinoid

Karcinomy typu slinných žláz

Mukoepidermoidní karcinom
Adenoidně-cystický karcinom
Jiné

Neklasifikované nádory

Dělení karcinomu plic dle biologických vlastností

Z pohledu biologických vlastností a většiny terapeutických postupů lze bronchogenní karcinom rozdělit na 2 základní skupiny – malobuněčný bronchogenní karcinom (SCLC, small cell lung cancer) a nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC, non-small lung cancer) (2, 3, 5, 6).

Malobuněčný bronchogenní karcinom představuje asi 20–25 % a nemalobuněčné karcinomy 75–80 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory. Nermalobuněčný bronchogenní karcinom zahrnuje všechny výše uvedené histologické typy mimo malobuněčný karcinom. Plicní nádor ale může obsahovat komponentu malobuněčného karcinomu a současně buňky jiného histologického typu. Takový nádor se označuje jako kombinovaný karcinom (2, 3, 5, 6).

Malobuněčný bronchogenní karcinom se svým biologickým chováním liší od skupiny nemalobuněčných karcinomů. Charakteristickou vlastností je rychlý růst s tendencí vytvářet vzdálené metastázy, což je důvodem omezených chirurgických možností léčby. Onemocnění je obvykle senzitivní k chemoterapii a radioterapii. Doba odpovědi na léčbu ale bývá limitována. Obtížná bývá léčba recidiv nemoci (2, 3, 5, 6).

Nermalobuněčný bronchogenní karcinom obvykle vykazuje ve srovnání s malobuněčným karcinomem pomalejší růst, takže v praxi bývají příznivější možnosti chirurgické resekce za předpokladu, že nádor již nevytvořil metastatická ložiska. Senzitivita k chemoterapii a radioterapii bývá obvykle oproti malobuněčnému bronchogennímu karcinomu nižší (2, 3, 5, 6).

Epidemiologie karcinomu plic

Podle 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 příčinou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů je 90/100 000). U žen incidence karcinomu plic prudce vzrostla: V roce 2005 s incidencí 30/100 000 se karcinom plic dostal u žen na 3. místo (v roce 1980 byla incidence u žen 10/100 000). Celková incidence v roce 2005 byla v České republice 60/100 000. Mezi zeměmi, které shromažďují údaje o karcinomu plic, byla v roce 2002 Česká republika na místě 7. s incidencí 65/100 000 a Slovensko dokonce na místě 5. s incidencí 67/100 000. Bronchogenní karcinom se zpravidla vyskytuje ve věku 35–85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. až 80. rokem života (7).

TNM klasifikace a stanovení klinického stadia nemoci

Základem pro určení racionálního léčebného plánu, tedy i pro podání chemoterapie, je stanovení TNM klasifikace (tabulka 1). Z TNM klasifikace pak vycházejí jednoznačně defino-

Tabulka 1. TNM klasifikace bronchogenního karcinomu dle UICC a AJCC, revize z roku 1997

T	Primární tumor
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: ■ dosahuje větší velikosti než 3 cm v největším rozměru; ■ postihuje hlavní bronchus do vzdálenosti maximálně 2 cm nebo větší od kariny; ■ postihuje viscerální pleuru; ■ podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii šířící se do hilové oblasti, ale nepostihuje kompletně celou plíci.
T3	Nádor jakékoliv velikosti, jenž přímým invazivním růstem postihuje následující struktury: ■ hrudní stěnu, bránici, viscerální pleuru, perikard; ■ 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: ■ srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, obratlových těl. Nebo tumor vytváří oddělené (satelitní) nádorové uzly ve stejném laloku, nebo je přítomný maligní pleurální výpotek.
N	Uzliny
NX	Postižení regionálních uzlin nelze stanovit.
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, kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních lymfatických uzlin.
M	Vzdálené metastázy
MX	Vzdálené metastázy nelze prokázat.
M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny.
M1	Vzdálené metastázy jsou přítomny.

Tabulka 2. Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 5. vydání)

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

vaná klinická stadia onemocnění (tabulka 2). Výjimku obvykle tvoří nemocní v nedobré klinické stavu, kde je jednoznačně indikována symptomatická léčba bez ohledu na TNM klasifikaci (2, 3, 5, 6).

Na základě zpracování výsledků mezinárodní databáze byla přehodnocena současná TNM klasifikace a je navržena klasifikace nová. Ta ale není ještě v České republice v platnosti. Na základě této nové klasifikace bude možno

lépe vyhodnotit prognózu pacientů a lépe rozhodnout o jejich léčbě (8).

Klasifikace malobuněčného bronchogenního karcinomu

TNM klasifikace je definována stejně jako pro nemalobuněčný bronchogenní karcinom. Protože malobuněčný bronchogenní karcinom má jiné biologické vlastnosti a z nich vyplývající jiné terapeutické postupy, rozsah onemocnění se v klinické praxi rozděluje na **limitované onemocnění a extenzivní onemocnění**.

Za **limitované onemocnění** se obvykle považuje postižení omezené na jednu stranu hrudníku a stejnostranné supraklavikulární uzliny. Definice však není ve všech literárních zdrojích shodná. V praxi se někdy pohlíží na limitované onemocnění jako na takový rozsah nádoru, který lze zahrnout do ozařovaného pole.

Rozsah nádoru přesahující limitované onemocnění se klasifikuje jako **extenzivní onemocnění** (2, 3, 5, 6).

Postavení chemoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Hlavní principy léčby nemalobuněčného karcinomu plic jsou patrné z následujícího schématu (graf 1) (3).

Postavení chemoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic dle rozsahu onemocnění

Stadium I, II, T1–2 N0–1 M0

Kurativní léčbou je chirurgická resekce. Radioterapie s kurativním záměrem je indikována u nemocných s kontraindikací k resekci plicního nádoru. V případech stadií IB, IIA, IIB je indikována adjuvantní chemoterapie (2, 3, 5, 6).

Lokálně pokročilé, operabilní onemocnění (T3–4 N0–1 M0)

T3 N0–1 M0 – apikálně lokalizovaný (Pancoastův tumor)

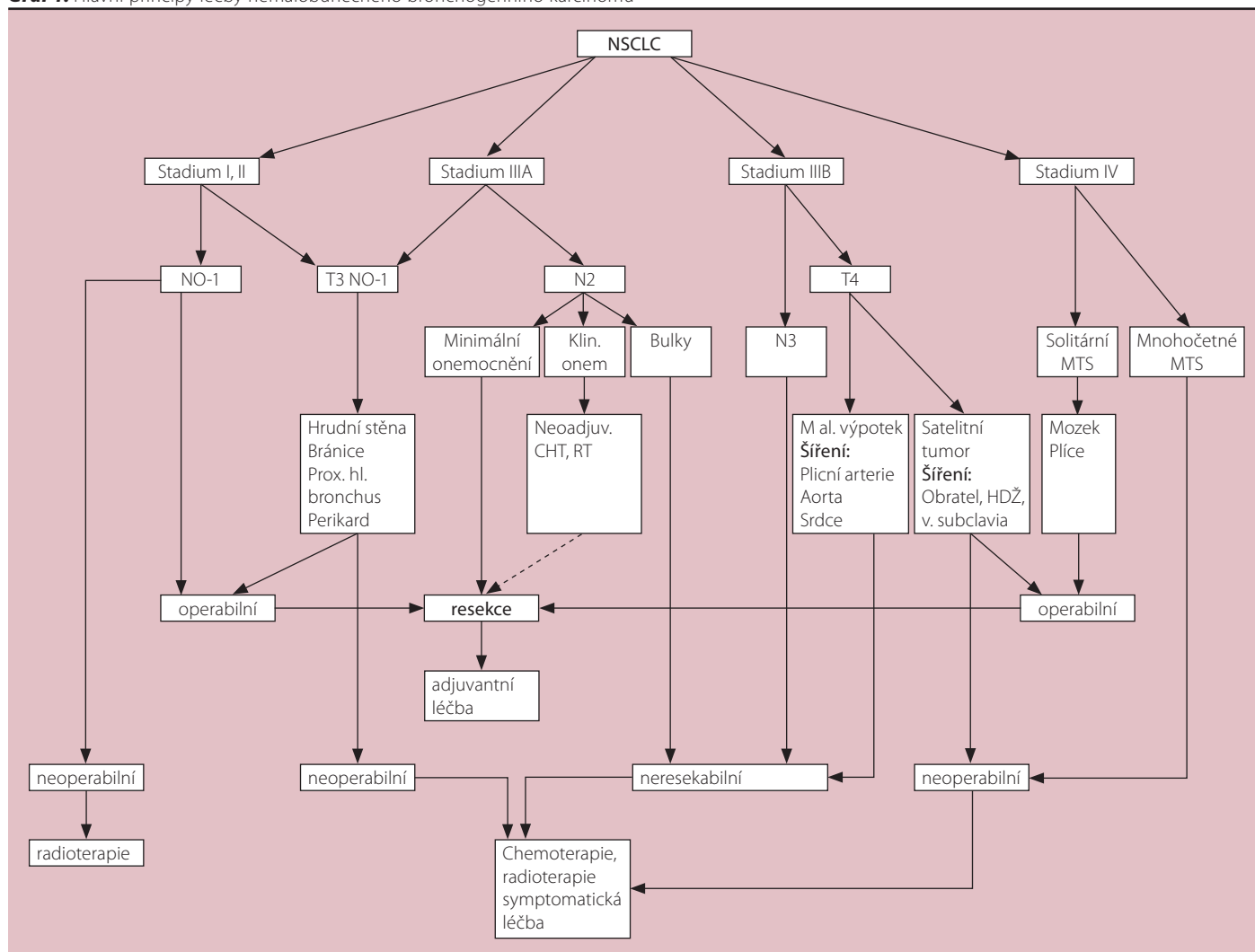
Onemocnění vykazuje menší tendenci k systémovému metastazování. Kurativní léčba nádorů nepostihujících okolní tkáň se sestává buď

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 (2, 3, 5, 6).

T3–4 N0–1 M0

Pokud je indikována chirurgická léčba, je vhodné ji doplnit o chemoterapii a/nebo radioterapii. Vzájemné časování (konkomitantní, sekvenční) doplňující chemoterapie a radioterapie je individuální. U nemocných nevhodných k chirurgické operaci je indikována léčba chemoterapií a radioterapií. Chemoterapie by měla obsahovat platinový derivát. Kombinace chemoterapie a radioterapie vede k delšímu přežití ve srovnání se samostatnou radioterapií (2, 3, 5, 6).

Graf 1. Hlavní principy léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu



Stadium IIIA – N2 M0

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

- **minimální N2 nemocnění** – 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 (2, 3, 5, 6).

Minimální N2 postižení uzlin bývá většinou diagnostikováno histologicky v resekátu. **Dlouhodobé přežití resekovaných nemocných s N2 onemocněním je nízké.** Pětileté přežití všech resekovaných nemocných s N2 postižením se udává v rozmezí 2–5 %. V případech resekovaných nemocných s minimálním N2 postižením činí 5leté přežití 15–30 %. U potenciálně operabilních pacientů by měla být zvažována **neoadjuvantní chemoterapie** s platinovým derivátem (9). Adjuvantní radioterapie snižuje četnost výskytu lokálních recidiv, ale nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití (2, 3, 5, 6).

U operabilních nemocných 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 snížení klinického stadia primárního nádoru a uzlin (2, 3, 5, 6).

U neradikálně resekovaných nemocných (mikroskopické nebo makroskopické residuum – R1, R2) je vhodná lokální radioterapie a nebo chemoterapie, pokud tato již nebyla podána před vlastní operací (2, 3, 5, 6).

Masivní „bulky“ postižení N2 uzlin nebo postižení N3 uzlin je považováno za inoperabilní onemocnění. Léčebný postup je shodný jako ve stadiu III (2, 3, 5, 6).

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 stadiích IB a II. 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 stadiích I., II. a III. 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, proto je adjuvantní chemoterapie doporučována po radikální resekci od stadia IB do III (10).

U neradikálně operovaných nemocných s NSCLC (mikroskopické nebo makroskopické residuum – R1, R2) je vhodná lokální radioterapie a chemoterapie, pokud již tato léčba neproběhla před operací (2, 3, 5, 6).

Stadium 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) (2, 3, 5, 6).

Kombinovaná chemoterapie s následnou (sekvenční) nebo souběžnou (konkomitantní) radioterapií vede k delšímu přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Medián přežití je delší prakticky o 2 měsíce a 5leté přežití je u kombinované léčby 8 % ve srovnání s 5 % u radioterapie samotné. Tato by měla být vyhrazena těm nemocným, u nichž není chemoterapie vhodná. Pro chemoterapii platí stejné zásady jako pro léčbu chemoterapií jako ve stadiu IV (2, 3, 5, 6, 11).

Klinické stadium IV

Kombinovaná chemoterapie obsahující cisplatinu nebo karboplatinu vede k mírněmu 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) (2, 3, 5, 6, 11).

Chemoterapeutické režimy

Za vhodný režim je považována dvojkombinace platinového derivátu (cisplatiny 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 cisplatiny a také u starších nemocných (70–75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty (12, 13, 14).

Na základě výsledků randomizované studie fáze III se předpokládá v následujícím období podávání **pemetrexedu** v kombinaci s platinovým derivátem v 1. linii léčby NSCLC, pokud bude morfologická diagnóza adenokarcinom nebo velkobuněčný karcinom (15).

Příklady některých vhodných chemoterapeutických režimů

- Paklitaxel 180 mg/m²
Karboplatina AUC 5–6
– interval 21 dnů
- Docetaxel 75 mg/m²
Karboplatina AUC 5
– vše D1, interval 21 dnů
- Vinorelbin 25–30 mg/m² D 1, 8
Cisplatina 80 mg/m² D1
– interval 21 dnů
- Vinorelbin 25–30 mg/m² D 1, 8
Karboplatina AUC 5–6 D 1
– interval 21 dnů
Vinorelbin 25 mg/m² iv D1 + vinorelbin 60 mg/m² D8 cps., a 21 dnů
Karboplatina AUC 5
– interval 21 dnů
- Gemcitabin 1 000–1 200 mg/m² D1, 8
Cisplatina 80 mg/m² D1
– interval 21 dnů
- Gemcitabin 1 000–1 200 mg/m² D1, 8
Karboplatina AUC 5–6 D1
– interval 21 dnů
- Pemetrexed 500 mg/m²
Cisplatina 80 mg/m²
– interval 21 dnů
- (morfologická diagnóza neskvamózního nemalobuněčného karcinomu plic) (2, 3, 5, 6, 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 (2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14).
- Gemcitabin 1000–1200 mg/m² D 1, 8, 15, interval 28 dnů, nebo aplikace D 1, 8 v intervalu – interval 21 dnů (2, 3, 5, 6, 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. Z chemoterapeutik jsou právě na základě výsledků randomizovaných studií fáze 3 užívány **docetaxel a pemetrexed**. 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 1leté přežití 32–37%, objektivní léčebná odpověď byla zaznamenána u 6–7% léčených pacientů. U pacientů léčených vinorelbínem, ifosfamidem nebo u nemocných se symptomatickou léčbou bylo zaznamenáno 1leté přežití 19–21%. Další cytostatikum **pemetrexed** bylo testováno 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 společně s docetaxelem vhodným lékem ve 2. linii (2, 3, 16).

Doba trvání chemoterapie nemalobuněčného karcinomu plic

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, 3, 5, 6, 11).

Již několik let je věnována pozornost udržovací (**maintenance**) **léčbě**. V roce 2009 bylo publikováno několik prací, které ukazují její prospěšnost pro nemocné s NSCLC, u kterých bylo léčbou první linie dosaženo odpovědi. Pozitivní dopad na přežití a přežití bez progresu byl prokázán u **pemetrexedu**, který byl použit jako udržovací léčba po 4 cyklech chemoterapie ve složení platinový preparát a cytostatikum 3. generace, pokud bylo dosaženo odpovědi. Při udržovací léčbě pemetrexedem bylo ve srovnání s placebem dosaženo u nemocných s adenokarcinomem celkové přežití 16,8 měsíce oproti 11,5 měsíce a ve skupině s neskvamózní morfologií 15,5 měsíce oproti 10,5 měsíce (17, 18).

Postavení chemoterapie v léčbě malobuněčného karcinomu plic

Hlavní principy léčby malobuněčného bronchogenního karcinomu jsou patrné na následujícím schématu (graf 2) (3).

Léčba limitovaného onemocnění malobuněčného karcinomu plic

Limitované onemocnění je diagnostikováno asi u 30% pacientů. Je obvykle senzitivní na chemoterapii i radioterapii. U nemocných v dobrém klinickém stavu (PS 0,1) obvykle mladších než 65–70 let je indikována konkomitantní chemoradioterapie. Radioterapie by měla být zahájena současně s 1. nebo 2. cyklem chemoterapie. **Za standardní chemoterapeutický režim je považována kombinace cisplatinu nebo karboplatinu a etoposidu**. Jiné chemoterapeutické režimy ale vykazují srovnatelnou účinnost (tabulka 3) (2, 3, 5, 6, 19).

Chirurgická léčba limitovaného onemocnění

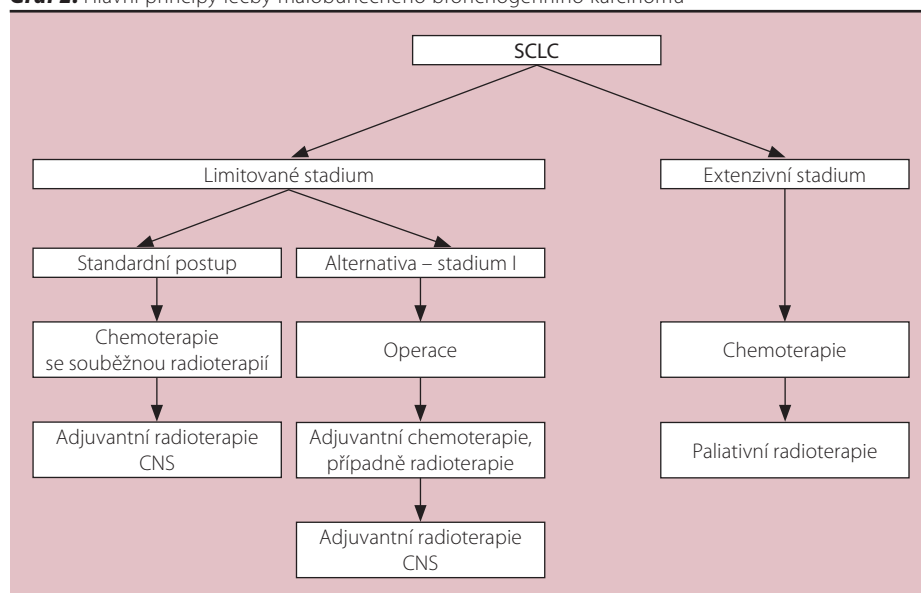
Resekce primárního nádoru je zcela výjimečně indikována u primárních nádorů dle TNM klasifikace v rozsahu T1–2 N0 (1) M0. **Po radikální resekci primárního nádoru je indikována chemoterapie** i za předpokladu, že v resekátu nebyly histologicky prokázány metastázy v N1 nebo N2 uzlinách. Při pozitivním průkazu diseminace v N1 nebo N2 uzlinách by měla být podána konkomitantní chemoradioterapie stejným způsobem jako u limitovaného onemocnění. Adjuvantní léčbu lze doplnit o profylaktické ozáření neurokrania (2, 3, 5, 6, 19).

Léčba extenzivního onemocnění malobuněčného karcinomu plic

Kombinovaná chemoterapie významně prodlužuje přežití nemocných v extenzivním stadiu malobuněčného karcinomu. Užívají se stejná kombinovaná schémata jako v léčbě limitované formy. Délka 1. linie chemoterapie by neměla přesáhnout 6 sérií. **Za standardní režim lze v současnosti považovat kombinaci etoposidu a cisplatinu nebo karboplatinu**. Ostatní, v minulosti používané režimy (viz přehled režimů u limitované formy SCLC), nevykazovaly vyšší léčebnou odpověď či delší přežití. Lokální ozáření hrudníku u nemocných s extenzivním onemocněním nezlepšuje přežití a není u extenzivního onemocnění indikováno. Radioterapie je vhodná v rámci léčby syndromu horní duté žíly nebo v jiné paliativní indikaci – např. symptomatická léčba kostních metastáz či radioterapie mozkových metastáz (2, 3, 5, 6, 18).

U nemocných ve špatném klinickém stavu lze podávat v monoterapii etoposid.

Graf 2. Hlavní principy léčby malobuněčného bronchogenního karcinomu



Monoterapie však vykazala v randomizovaných studiích ve srovnání se standardní kombinovanou léčbou horší léčebnou odpověď i kratší přežití (3).

Profylaktické ozáření neurokrania

Nemocní i po dosažení kompletní remise mají vysoké riziko (až 60%) vzniku mozkových metastáz v průběhu 2–3 let po ukončení léčby primárního nádoru. Proto je indikováno profylaktické ozáření mozku u pacientů, u kterých bylo dosaženo odpovědi. Ozáření dávkou 24–36 Gy snižuje riziko vzniku metastáz v CNS až o 50%. Profylaktické ozáření neurokrania není vhodné u pacientů ve špatném celkovém stavu, v pokročilém věku a s poruchou mentálních funkcí (2, 3, 5, 6, 19).

Chemoterapie v léčbě recidivy malobuněčného karcinomu (léčba 2. linie)

Relaps malobuněčného bronchogenního karcinomu nastává až u 90% léčených nemocných. Recidivující onemocnění je k chemoterapii výrazně rezistentnější. Nejdůležitějším prognostickým faktorem pro odpověď na 2. linii chemoterapie se jeví čas do progresu nemoci. Pokud je toto období alespoň 3–6 měsíců od podání poslední léčby (tzv. senzitivní onemocnění) je pravděpodobnost odpovědi na chemoterapii výrazně vyšší. Lze očekávat odpověď i na stejný chemoterapeutický režim, který byl použitý v 1. linii léčby. Ve studiích fáze 3 byl prokázán účinek **topotekanu** u rezistentního onemocnění SCLC a také u senzitivního onemocnění v případech, že nemůže být podán původní chemoterapeutický režim. Topotekan existuje i v perorální formě (19).

Závěr

Konvenční chemoterapie je základní léčebnou modalitou pro většinu nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic a pro všechny nemocné s malobuněčným karcinomem plic.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Tábořská E, Sedláčková Š, Šmardová J, Tomáška M. Protinádorová chemoterapie (295–354). In: Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J a kol.: Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada Publishing Praha 2003: 788.
2. Ginsberg RJ. Lung Cancer. BC Decker Hamilton, London, 2002: 175.

Tabulka 3. Vhodné chemoterapeutické režimy pro léčbu limitované formy malobuněčného bronchogenního karcinomu

Cisplatina	80 mg/m ²	D 1
nebo karboplatina	AUC 5	D 1
etoposid	100–120 mg/m ²	D 1, 2, 3
– interval 21 dnů		
Cyklofosamid	1 000 mg/m ²	D 1
doxorubicin	45 mg/m ²	D 1
etoposid	100 mg/m ²	D 1, 2, 3
– interval 21 dnů		
Ifosfamid	1 200 mg/m ²	D 1, 2, 3, 4
etoposid	75 mg/m ²	D 1, 2, 3, 4
cisplatina	20 mg/m ²	D 1, 2, 3, 4
– interval 21 dnů		
Ifosfamid + Mesna	5 000 mg/m ²	D 1 kontinální inf.
carboplatina	400 mg/m ²	D 1
etoposid	100 mg/m ²	D 1, 2, 3
– interval 21 dnů		

3. Skříčková J a kol.: Bronchogenní karcinom (41–62). In: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J a kol.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Grada Publishing Praha 2004: 692.
4. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. eds. Histological typing of lung and pleural tumours. WHO international Histological Classification of Tumours, 3rd edn Berlin: Springer, 1999.
5. Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom. Galén, Praha, 2002: 235.
6. Zatloukal P, Petruželka L. Karcinom plic. Grada, Praha, 2001: 367.
7. <http://www.svod.cz>.
8. Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. J Thorac Oncol 2009; 4: 679–683.
9. Kolek V, Grygárková I, Hajdúch M, et al. Neoadjuvantní chemoterapie u hraničně operabilních stadií IIIA nemalobuněčného karcinomu plic kombinací vinorelbin a karboplatina. Následná cílená adjuvantní chemoterapie. Klinická onkologie 2001; 14: 55–58.
10. 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: 351–360.
11. 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: 330–363.
12. 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.
13. Altuang O, Stewart D, Fossella FV, 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.
14. 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.
15. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543–3551.
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: 1589–1597.
17. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2008; 3: 1468–1481.
18. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2009; 27: 18S (CRA8000).
19. Tisseo M, Ardizzoni A. Current Status of Second-Line Treatment and Novel Therapies for Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 764–772.

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jskric@fnbrno.cz