



# ABSTRAKTY

**XVI** ZÁPADOČESKÉ  
PNEUMONKOLOGICKÉ  
DNY 13.-14. 11. 2008

## Epidemiologie plicního karcinomu v České republice a připravované změny TNM klasifikace

**Marek M.**

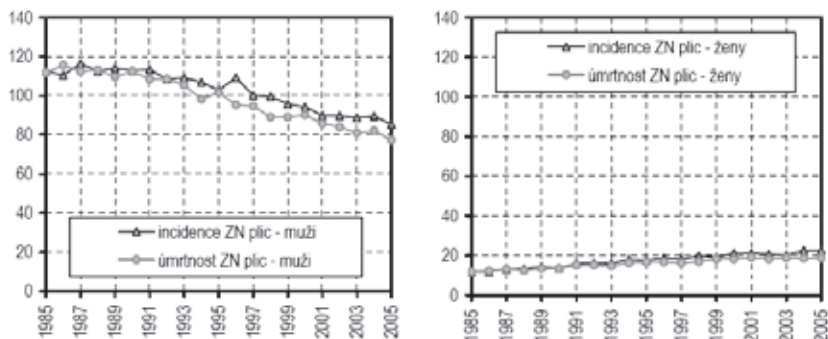
1. klinika TRN, 1. LF UK a VFN, Praha

Incidence bronchogenního karcinomu (BCA) v České republice (ČR) u mužů od poloviny 90. let mírně poklesla, avšak stále je jednou z nejvyšších v Evropě i ve světě. U žen podle posledních dostupných údajů UZIS z roku 2005 trvá nárůst incidence tohoto onemocnění. V tomto sdělení bychom rádi popsali stav nejdůležitějších epidemiologických ukazatelů tohoto onemocnění do roku 2005 a dále informovali o připravovaných novinkách v TNM klasifikaci. Údaje o incidenci jsou v tab. 1 a v grafu č. 1 i včetně vývoje mortality.

**Tab. 1 Incidence BCA v ČR 1970–2004**

Rok	1970	1980	1990	2003	2004	2005
Muži	89,4	100,2	99,6	92,1	94,3	92,8
Ženy	7,7	11	15,9	26,5	29,9	30,8

**Graf 1 Incidence a mortalita na BCA u mužů a žen 1985–2005**

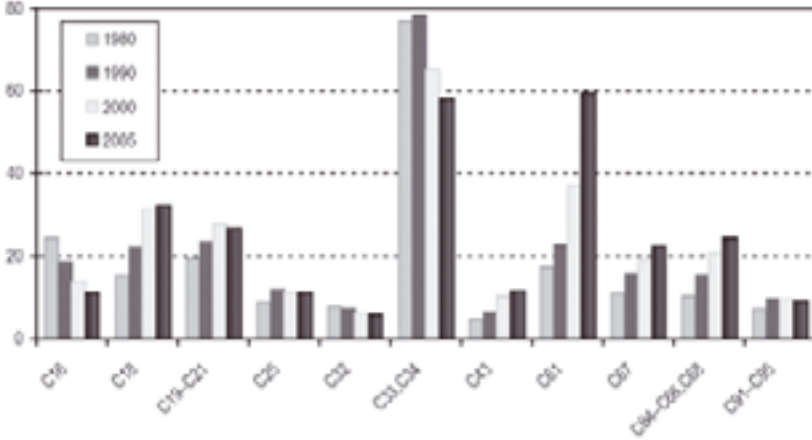


Z tabulky vyplývá, že vrchol incidence byl u mužů v 80. a 90. letech (1996 = 102,3/100 000), u žen byla zatím nejvyšší incidence v roce 2005 (30,8/100 000). V roce 2003 byl BCA diagnostikován u 4 596 a v roce 2005 u 4 632 mužů, žen ve stejných letech bylo diagnostikováno 1 399 a 1 617.

Jak se měnila incidence u různých typů nádorů v letech 1980 až 2005 uvádí následující grafy 2 a 3.

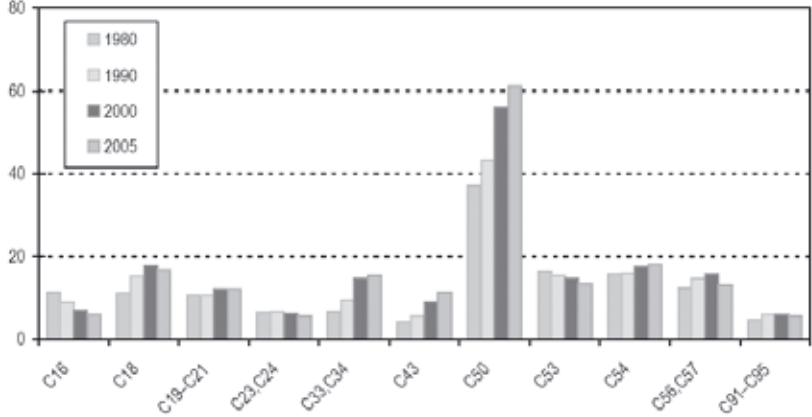
**Graf 2 Vývoj incidence u nejčastějších nádorů u mužů**

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



**Graf 3 Vývoj incidence nejčastějších nádorů u žen**

světový standard na 100 000 / world standard per 100 000



- C16            ca žaludku
- C18            tlustého střeva
- C19-21        rektosigmoidu
- C23-24        žlučníku
- C33-34        trachey, bronchů a plic
- C43            melanom
- C50            prs
- C53            cervixu a dělohy
- C54            těla dělohy
- C56-57        vaječníku
- C61            prostaty
- C67            močového měchýře

C64–66, 68 ledviny a moč. ústrojí  
C91–95 hemoblastosy

Počty nemocných hlášených v krajích ČR se dosti liší. Nejvíce mužů v přepočtu na 100 000 bylo hlášeno v roce 2005 v Ústeckém kraji – 117/100 000, nejméně v Jihomoravském kraji. Nejvyšší incidence BCA u žen byla v Praze – 49/100 000, nejnižší byla v Jihomoravském a Olomouckém kraji. Ostatní údaje z vybraných krajů ČR jsou v tabulce 2.

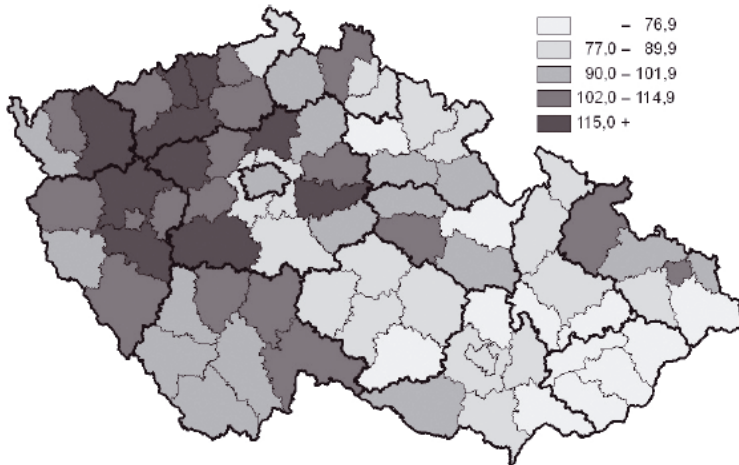
**Tab. 2 Incidence BCA ve vybraných krajích ČR v roce 2005**

Území	muži n/100 000	ženy n/100 000
Praha	95	49
Středočeský kraj	100	35
Jihočeský kraj	98	29
Plzeňský kraj	109	34
Karlovarský kraj	105	42
Ústecký kraj	117	42
Jihomoravský kraj	77	24
Olomoucký kraj	79	24

Rozdíly ve frekvenci diagnostiky BCA dobře ukazuje obrázek České republiky s vyznačenou intenzitou výskytu BCA v roce 2005:

**Incidence ZN průdušky, průdušnice a plice na 100 000 mužů  
(průměr 2001–2005)**

*Incidence of MN of trachea, bronchus and lung per 100 000 males  
(average 2001–2005)*



Z údajů o úmrtnosti na BCA v letech 1940 až 2005 vyplývá, že se počet mužů a žen zemřelých na toto onemocnění v ČR v tomto období zvýšil cca 10krát. Viz tabulka 3.

Tab. 3 Úmrtnost na BCA v letech 1940–2005

	Muži abs. počet	Ženy abs. Počet	n/100000	n/100000
1940	426	134	12,1	3,7
1960	3145	386	66,8	7,8
1980	5100	638	101,8	12,0
2000	4480	1246	89,6	23,6
2003	4227	1341	85,1	25,6
2004	4346	1343	87,4	25,7
2005	4170	1373	83,5	26,2

**Stleté přežití z let 1996–2000 dle UZIS bylo následující:**

I a II TNM stadium	muži	17,4 %
	ženy	29 %
	obě pohlaví	19,3 %
III a IV TNM stadium	muži	3,7 %
	ženy	5,5 %
	obě pohlaví	4 %
všechna stadia	muži	6,3 %
	ženy	9,4 %
	obě pohlaví	6,8 %

Pokud srovnáme starší údaje s výše uvedenými, vidíme, že se situace přes veškerou dosavadní snahu nelepší. BCA byl v roce 2005 nejčastěji smrtícím nádorem u mužů s 83,5/100 000 zemřelými před kolorektálním karcinomem (42,6/100 000) a karcinomem prostaty s 27,7/100 000. Viz tabulka 4.

Tab. 4 Úmrtnost mužů na nejčastější typy maligních nádorů

Diagnóza	Muži		
	absolutní počet	na 100 000 mužů	% z celku
C18.ZN průjebky s jícnu	4 100	33,3	25,8
C18.ZN bezobrná střeva	1 414	26,3	9,1
C81.ZN prostata	1 361	27,7	9,9
C25.ZN střeva tlustá	900	18,7	6,6
C14.ZN játra	790	15,1	4,8
C84.ZN ledviny nebo ledvinka	720	14,4	4,8
C82.ZN krevníka	716	14,3	4,6
C33.ZN plic	628	16,8	3,9
C87.ZN svalnatá mícha	607	16,2	3,3
C80.ZN sval vláknitý	587	8,4	3,0
C19-C21.ZN kůže	2 403	48,3	13,8
C33-C34.ZN průdušnice, průdušky a plic	4 170	83,5	28,8
C80-C83.ZN mužská žláza org.	1 448	29,6	9,1
C86-C87.D80-D89	36 871	717,1	66,6
C80-C87.D80-D89 bez B81-C84	28 147	562,9	76,4

BCA byl třetím nejčastěji smrtícím nádorem u žen (za karcinomem prsu 36,5/100 000 a kolo-  
rektálním karcinomem 29,1/100 000) s počtem zemřelých žen 26,1/100 000. Viz tabulka 5.

**Tab. 5 Úmrtnost žen na nejčastější typy maligních nádorů**

Diagnóza	Ženy		
	absolutní počet	na 100 000 žen	v % z celku
C50 ZN prsu	1 916	36,5	15,4
C34 ZN průdučky a plic	1 370	26,1	11,0
C18 ZN šlachy a střeva	1 094	20,9	8,8
C25 ZN slinivky břišní	673	16,7	7,0
C56 ZN vaječníku	749	14,3	6,0
C16 ZN žaludku	541	10,3	4,3
C64 ZN ledviny mimo pánevníku	432	8,2	3,5
C20 ZN konečníku	430	8,2	3,4
C80 ZN bez určení lokalizace	412	7,9	3,3
C23 ZN žlučníku	374	7,1	3,0
C18–C21 ZN kolorekta	1 783	34,0	14,3
C33–C34 ZN průdučnic, průdučky a plic	1 373	26,2	11,0
C51–C58 ZN ženských pohl. org.	1 786	34,1	14,3
C00–C97, D00–D09	34 626	660,5	100,0
C00–C97, D00–D09 bez dg. C44	26 627	507,9	76,9

V našem sdělení dále budeme informovat o věkové struktuře nemocných s BCA, stavu diagnostika a léčby.

### Připravované změny TNM klasifikace plicního karcinomu.

Jak se vyvíjelo zastoupení jednotlivých TNM stadií v sestavě všech nemocných s BCA v ČR a v různých klinických studiích v ČR i v zahraničí ukazuje tabulka 6. Z ní jasně vyplývá, že ubývá nemocných diagnostikovaných v časných stadiích, pravděpodobně zpřesněním diagnostiky (CT, CT/PET).

**Tab. 6 Změny v zastoupení TNM stadií v různých sestavách nemocných**

	n	TNM I %	TNM II %	TNM III %	TNM IV %
<b>ČSR a ČR</b>					
1983	5 784	20	19	30	31
1985	5 718	20	18	29	33
1995	6 658	16	14	33	37
1998	6 083	11	8	31	50
2005	6 249	12	8	28	52
<b>Klinické studie</b>					
1961–1972 I. TRN Praha	465	30	33	18	19
1980–1985 Beroun	157	16	20	26	38
1984–87 SRN – Rohrbach	1 758	15	10	41	34
1997–1999 Švédsko	364	18	1,5	38	42,5
1998–2003 TRN Motol	1 024	23	5	40	32
2000–2003 Brno	373	11	7	46	36
2004–2007 I. TRN Praha	353	18	4	38	40

V současnosti platí 6. edice TNM klasifikace zveřejněná v roce 2002, česká verze pak byla uveřejněna v roce 2004. Jde o vlastně o kopii 5. edice publikované v roce 1997, která nedoznala v posledních 11 letech změny. Tato doporučení byla založena na studii souboru nemocných s BCA čítajících 5 319 nemocných z jedné instituce, léčených především chirurgicky. Dle současných kritiků neprošla dostatečnou „validizací“ jak interní, tak i externí. Během let, kdy byla tato klasifikace používána, narůstal počet jejich kritiků, objevovaly se studie prokazující i uvnitř jednotlivých kategorií (např. T1) podskupiny s odlišnou prognózou. Tak bylo např. prokázáno ve studii 244 nemocných s NSCLC ve stadiu TNM IA, že je rozdílné 5leté přežívání v podskupině nemocných s malým nádorem pod 2 cm ve srovnání s osobami s nádorem velkým mezi 2–3 cm. Ve skupině 161 nemocných s „malým“ nádorem,  $T1 \leq 2$  cm, bylo 5leté přežívání dosaženo v 77,2 %, zatímco ve skupině 83 nemocných s  $T1 \geq 2$  cm bylo 5leté přežití pouze v 60,3 %,  $p = 0,03$ . (Port JP et al., CHEST 2003, 124, 1828–33)

Vyvstala otázka, zdali by se neměla dosavadní klasifikace přehodnotit.

V roce 1998 byl při IASLC ustaven „Lung Cancer Staging Project“, který vytvořil novou databázi a organizoval tvorbu nového doporučení pro 7. edici TNM klasifikace BCA. Databáze zahrnovala nemocné z let 1990–2000 a obsahovala údaje o více než 100 000 pacientech s BCA. Pro analýzu byla použita data od 81 015 z nich. 67 725 mělo nemalobuněčnou plicní rakovinu (NSCLC) a 13 290 malobuněčnou (SCLC). Výsledkem jsou statisticky ověřené návrhy změn, které mají lépe charakterizovat jednotlivé skupiny nemocných, lépe určit jejich prognózu a vzájemně se co nejméně překrývají.

Je navrženo, aby se charakteristika T1 rozdělila na podskupinu T1a, tedy nádor  $\leq 2$  cm a podskupinu T1b s nádorem větším než 2 cm a menším než 3 cm. Tumor T2 by se měl rozdělit na podtřídy T2a, kam budou patřit nádory s velikostí mezi 3–5 cm, dále na T2b s nádorem  $\geq 5$  a  $\leq 7$  cm, T2  $\geq 7$  cm se změní na T3.

Další nádorový uzel ve stejném laloku se bude označovat T3 (tedy již ne T4 jako v 6. edici), nádory v jiných ipsilaterálních lalocích se stanou T4 – dosud byly označeny jako M1 a nádorové uzly v opačné plicí budou označeny jako M1a (dosud M1).

Nádorové uzly na pleuře, stejně jako maligní pleurální a perikardiální výpotek dosud označované jako T 4 budou napříště spadat do kategorie M1a, zatímco distanční metastázy budou označeny jako M1b.

Současný systém klasifikace „N“ se nemění.

V tabulce 7 jsou uvedené změny v charakteristice „T“ a „M“ i změny klasifikace stadií z toho plynoucí.

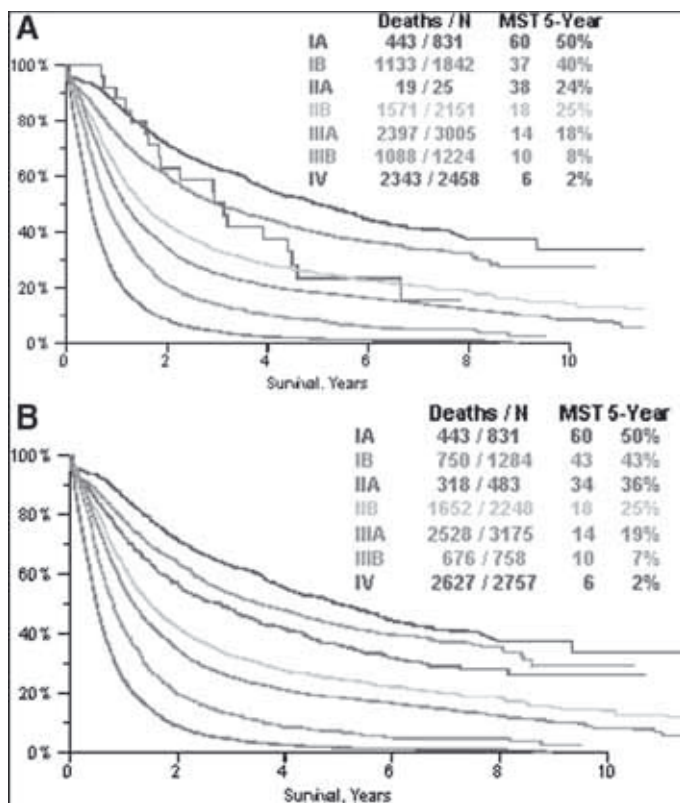
**Tab. 7 Navržené změny T a M klasifikace pro 7. edici TNM systému a nová stadia TNM systému, v závorce jsou uvedena stadia dnes platná 6. edice**

6. edice dnes platná	Nové T/M definice	N0	N1	N2	N3
T1 $\leq 2$ cm	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 2–3 cm	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 $\leq 5$ cm	T2a	IB	IIA (II B)	IIIA	IIIB
T2 $\geq 5$ –7 cm	T2b	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 $\geq 7$ cm	T3	IIB (IB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T3 invaze	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 stejný lalok	T3	IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4 rozsah	T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB	IIIB

M1 ipsilat. plíce	T4	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 výpotek maligní	M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1 kontral. plíce	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 distanční	M1b	IV	IV	IV	IV

Graf 4 znázorňuje v horní části Kaplan-Meyerovy křivky přežití nemocných podle dnes platné 6. edice TNM systému a v dolní části vypracované křivky přežití dle návrhů pro 7. edici. Nový návrh lépe vymezuje prognózu jednotlivých stadií, zejména zrušil „overlap“ mezi stadii IB a IIA, lépe rozlišuje stadia IIA a IIB, lépe lze odhadnout prognózu podle velikosti nádoru a lépe určuje horší prognózu u osob s metastázami mimo hrudník ve srovnání s osobami s metastázami uvnitř hrudníku.

**Graf 4 Křivky přežití dle stávající 6. edice TNM systému (horní graf) a dle navržené nové klasifikace pro 7. edici (dolní graf)**



Z výše uvedeného vyplývá, že v příštím roce bude tato nová klasifikace publikována a pneumoologům i ostatním lze jen přát, abychom se s ní brzy seznámili a její aplikaci mohli lépe odhadnout rozsah, léčbu i prognózu nemocných s BCA.



## Má vliv nová TNM klasifikace plicních zhoubných nádorů na stávající stagingové metody?

**Košatová K., Votruba J.**

Pneumologické odd. Nemocnice Na Homolce, Praha 5

Začátkem roku 2009 bude publikována 7. edice TNM klasifikace, na jejíž přípravě se podílel IASL (The International Association for Study of Lung Cancer) již od r. 1998 a IUAC (The International Union Against Cancer). V průběhu roku 2007 byly postupně uváděny návrhy změn jednotlivých skupin TNM.

Stávající 6. TNM klasifikace z r. 2002 nezměnila nic z předchozí.

5. edice byla vydána r. 1997 na základě analýzy poměrně malé databáze 5 319 pacientů, téměř z jednoho pracoviště s maximem léčby chirurgické a zejména bez užití externích kontrol platnosti dat.

Tedy nová klasifikace se snaží vyrovnat nedostatky předchozí:

- sběr dat z 46 databází z 19 zemí světa od více než 100 000 pacientů;
- rozsah 10 let od r. 1990 do r. 2000 zaručuje již běžné užití CT při vyšetření a multimodální užití léčby;
- interní systém kontroly napříč jednotlivými databázemi;
- externí systém užití platnosti dat SEER (The Surveillance Epidemiology End Results cancer registry).

Potýkala se s určitými do budoucna v propektivní databázi odstranitelnými nedostatky, jako jsou nedostatečné záznamy dat přežití, ne zcela jednoznačně uvedené mikromorfologie, neúplná stagingová vyšetření a určitá nekoherentnost vybraných databází.

Uvedené TNM změny mají jednoznačný prognostický význam, tím vliv na stávající stagingové metody, na důslednost provádění již známých technik a zavádění v širším použití nových, s vyšší výtěžností a bez větší újmy pacienta. Rovněž vliv na zvolený algoritmus léčby je bezesporný, např. změna přesunutím pacienta z paliativního IV. do potencionálně radiokálného IIIB stadia.

Změny v T a M skupině souvisí s velikostí nádoru, výskytem dalších nodulů a nádorovým postižením pleury. Diagnostika nádorů do 2, resp. do 3 cm, a zejména periferních, je obtížná. Dosud v případech opakovaně nevytěžné bronchoskopie se přistupuje k intervenčním metodám. Od prosté transparietální biopsie plic s nebo bez CT kontroly až po chirurgické metody v celkové anestezii. Význam nabývají nové metody bronchologické zejména ve spojení s jakoukoli navigací (NMR, thermo apod).

CT plic je standardní vyšetřovací metoda, ale např. v 5 mm algoritmu snadno přehlédne další malý nodule. Nové techniky CT s možností rekonstrukcí obrazu o různých sílách řezů a v různých projekcích při jednom vyšetření nabývají stále širšího uplatnění.

Rozlišení v CT obraze postižení pleury zůstává stále s nízkou sensitivitou, rovněž s cytologickou výtěžností z rutinné pleurální punkce jsme a v důsledku nové TNM klasifikace budeme nespokojeni. Metoda pleuroskopie s užitím semiflexibilního pleuroskopu v rukách pneumologa je již standardním stagingovým vyšetřením na mnoha pracovištích.

Přesný staging postižených lymfatických uzlin je klíčový pro další management NSCLC. 7. edice potvrzuje validitu N skupiny jak z klinického, tak z patologického stagingu předchozí klasifikace, kdy jednotlivé skupiny N0, I, 2, 3 jsou jednoznačně prognosticky odlišné. Ovšem je několik stávajících nedostatků, např. ne zcela jednotná mapa uzlin užívající hodnocení uzlinových stanic dle Mountaina a Dreslera v evropských zemích a USA a podobná Narukeho v Japonsku a Asii. Zásadní rozdíl ve stanicích 10 a 7, tedy odlišení N1 a N2 vedl k bytí malé diskrepanci analýzy dat. Nebylo dost dat k prognostické stratifikaci, vytvoření pod-

skupin a,b u N1, resp. N2, i když v literatuře je v minulosti opakovaně zvažována. Stávajícím východiskem je rozdělení na „single a multiple“ zóny N1, resp. N2.

U stagingu uzlin v budoucnu bude mít stále větší úlohu vyšetření FDG PET/CT s i.v. kontrastem, ve studiích s prokázanou vyšší senzitivitou a specificitou v porovnání s prostým PET či PET s fúzí obrazu CT. Ovšem zůstává základní histo/cytologické vyšetření uzlin s užitím stávajících a zdokonalených chirurgických, resp. mediastinoskopických metod, a nově kombinace vyšetření EBUS/EUS s TBNA, TBB (endobronchiální ultrazvuk, endosonografie, transbronchiální aspirace tenkou jehlou, transbronchiální biopsie), které jsou s menší invazivitou a téměř stejnou senzitivitou jako stávající mediastinoskopie.

### Literatura:

1. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Overview and History, JTO, 2006, 1: 281–286
2. The IASLC Lung Cancer Staging Project: T-descriptors, JTO, 2007, 2: 593–602
3. The IASLC Lung Cancer Staging Project: N-descriptors, JTO, 2007, 2: 603–612
4. The IASLC Lung Cancer Staging Project: M-descriptors, JTO, 2007, 2: 686–693
5. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation and Methods, JTO, 2007, 2: 694–705
6. The IASLC Lung Cancer Staging Project: TNM Stage Groupings, JTO, 2007, 2: 706–714
7. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA: Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), Chest 2007, 132, 202–220
8. Heffner JE, Klein JS: Recent Advances in the Diagnosis and Management of Malignant Pleural Effusions, Mayo Clinical Proceedings 2008, 83(2): 235–250
9. Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE: PET and PET/CT in oncology, Springer Verlag Berlin 2004, 350 s.
10. Votrubová J: Využití PET/CT v diagnostice nádorů plic, Časopis lékařů českých, 147, 2008, 3, 131–135
11. Tournoy KG, De Ryck F, Vanwallegem LR, Vermassen F, Praet M, Aerts JG, Van Maele G, Meerbeeck JP: Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: a randomized trial. Am J Resp Crit Care Med 2008, 177, 531–535

## Staging bronchogenního karcinomu – využití MDCT, PET/CT a MRI

**Ferda J.<sup>1,2</sup>, Pešek M., Ferdová E., Mírka H.<sup>1</sup>, Záhlava J.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Radiodiagnostická klinika

<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny

<sup>3</sup> Klinika TRN

LF UK a FN Plzeň

**M**oderní zobrazovací metody mají ve stagingu bronchogenního karcinomu stěžejní význam. V současnosti je možné k celotělovému zobrazení využít multidetektorovou výpočetní tomografii (MDCT), magnetickou rezonanci (MRI) a hybridní zobrazení pomocí PET/CT. Na různých pracovištích je odlišná dostupnost výše uvedených metod.

Výpočetní tomografie je obvykle metodou první volby při zobrazení bronchogenního karcinomu. MDCT dovoluje submilimetrové izotropní zobrazení, které dovoluje zhotovit rekonstruované planární i trojrozměrné obrazy v libovolné rovině s totožným rozlišením. Výhodou MDCT je vynikající zobrazení detailních změn v plicním parenchymu včetně intersticiálního postižení, dalšími přednostmi MDCT je možnost provedení vyšetření jako CT-angiografie a získat tak možnost hodnotit cévní postižení způsobené nádorem, především infiltrace hilových cév. Problematickým zůstává hodnocení infiltrace mízních uzlin nádorovou tkání.

Magnetická rezonance sice dovoluje také poměrně spolehlivě zobrazit primární nádor i lymfadenopatii, její stěžejní místo je v detekci intrakraniálních metastáz, kde zůstává nejspolehlivější metodou, také v oblasti invaze nádorové tkáně do kanálu páteřního a také do oblasti brachiálního plexu jsou vhodnými indikacemi pro MRI. V současnosti je možné využít celotělové vyšetření MRI pro detekci distančních metastáz kromě do CNS také do skeletu, jater nadledvin a podobně.

PET/CT u bronchogenního karcinomu je v současnosti především prováděno po aplikaci 18-F-FDG, která je analogickým metabolitem glukózy a je markerem oxidativní glykolýzy. PET/CT je nejspolehlivější v detekci vzdálených metastáz vyjma metastáz do mozku a dále potom svojí spolehlivostí přesahuje MDCT i MRI v detekci uzlinového postižení. Problematické bývá někdy správné odlišení reaktivní lymfadenopatie a dále posuzování metabolismu adenokarcinomu s hyperprodukcí mucinu.

V prezentované práci jsou vysvětleny odlišnosti ve výtěžnosti a indikacích jednotlivých metod u stagingu a restagingu bronchogenního karcinomu.

## Možnosti screeningového vyšetření bronchogenního karcinomu pomocí MDCT a současný stav přípravy programů screeningu karcinomu plic v ČR

**Ferda J.<sup>1</sup>, Mírka H.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Radiodiagnostická klinika

<sup>2</sup> Klinika TRN

LF UK a FN Plzeň

V současné době došlo k výraznému rozvoji metodiky výpočetní tomografie. Multidetektorová technologie s sebou kromě vysokého prostorového rozlišení také přinesla vysokou senzitivitu materiálu detektorů. Gadoliniová keramika umožňuje výrazně snížit dávku vyšetření, kdy jsou používány proudy klesající až pod 20 mAs. Obvyklou indikací nízkodávkových vyšetření (low-dose) jsou opakovaná vyšetření u mladších jedinců, jako jsou nemocní s cystickou fibrózou nebo nemocní s komplikacemi po transplantaci kostní dřeně. Pomocí low-dose vyšetření je možné dobře zobrazit plicní parenchymové léze od velikosti 1–2 mm. U populace s vysokým rizikem vzniku bronchogenního karcinomu je možné tohoto vyšetření využít ve vyhledávání bezpříznakových onemocnění. Vzhledem k nižší dávce je však nižší také kontrastní rozlišení a je zvýšen šum. Proto u lézí pod 5 mm je někdy nemožné diferencovat mezi benigní a maligní lézí. K odlišení malignity je využíváno opakovaných vyšetření s odstupem několika měsíců, kdy pomocí počítačem asistované diagnostiky je exaktně měřena dynamika vývoje objemu léze a podle duplikačního času se odlišují léze indikované k resekci a léze stacionární, s vysokou pravděpodobností benigní.

Nové technologie skenování a vyhodnocení pomocí speciálního softwaru jsou tedy připraveny ke screening bronchogenního karcinomu v rizikových skupinách i v naší populaci.

Autoři informují ve svém sdělení o návrhu programu screeningu bronchogenního karcinomu v Čechách, který připravila pracovní skupina České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP. Dle výsledků zahraničních studií je metoda low-dose CT vyšetření v této indikaci citlivější než prostá skiografie hrudníku a umožňuje zjistit vyšší podíl nádorů ve velmi časném stadiu, s vysokou pravděpodobností radikální operability a s vysokou pravděpodobností přežití 10 let po operaci (studie I-ELCAP, 85 %).

## Novinky v diagnostice bronchogenního karcinomu – navigovaná bronchoskopie

**Havel D.<sup>1</sup>, Pešek M.<sup>1</sup>, Brůha F.<sup>1</sup>, Mírka H.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> TRN klinika FN Plzeň

<sup>2</sup> Radiodiagnostická klinika FN Plzeň

Systém navigované bronchoskopie SuperDimension/Bronchus umožňuje cílený endoskopický odběr vzorků z periferních částí plic – tedy z míst, které jsou často mimo dosah flexibilní bronchoskopie. Princip této metodiky spočívá v zavedení říditelné endobronchiální sondy skrz pracovní kanál fibroskopu a v navigaci sondy periferním bronchiálním větvením za korelace s třídimenzionální CT mapou v reálném čase. Pozice sondy je detekována pomocí nízkofrekvenčního magnetického pole.

Vyšetření sestává z předoperačního plánování (vytvoření trojrozměrného obrazu plic zpracováním scanů získaných výpočetní tomografií s označením referenčních bodů pomocí virtuální bronchoskopie), synchronizace tohoto obrazu s tělem pacienta označením skutečných endobronchiálních bodů pomocí říditelné sondy a vlastní navigace k cílové lézi spojené s odběrem materiálu.

První vyšetření bylo na TRN kl. FN Plzeň provedeno v listopadu 2007, do dnešního dne jsme provedli deset výkonů. Všechna vyšetření byla provedena v celkové anestezii, naše dosavadní zkušenosti potvrzují, že se jedná o metodu bezpečnou, která rozšiřuje diagnostické možnosti zejména u pacientů s periferními plicními lézemi.

## Karcinom plic

### Zatloukal P.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK, FN Na Bulovce a IPVZ, Praha

Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí i mortalitou na karcinom plic. Ročně umírá na karcinom plic v České republice více než 5 600 nemocných (4 346 mužů a 1 343 žen za rok 2004) (ÚZIS, 2007). Mortalita na karcinom plic se sice u mužů mírně snižuje, za posledních 25 let klesla asi o 15 %, ale stále je velmi vysoká a u žen dochází k trvalému vstupu. Výsledky léčby jsou i přes nesporný pokrok stále neuspokojivé a většina nemocných na toto onemocnění zemře. Nepříznivé ukazatele dlouhodobého přežívání jsou způsobeny také tím, že většina onemocnění je už v době zjištění v pokročilém stadiu, kdy již není proveditelné radikální odstranění nádoru chirurgicky. Většina onemocnění je tak odkázána na konzervativní způsob léčby – chemoterapii, v indikovaných případech v kombinaci s radioterapií.

#### Klinický obraz

Rakovina plic je onemocněním vyššího věku, většina onemocnění se vyskytuje ve věkové skupině 60–70 let. I když je v poslední době určitá tendence posunu do nižších věkových kategorií, je u mladých lidí do 30 let zcela výjimečné. Poměr mužů a žen je 4:1 a postupně se snižuje.

Většina pacientů, asi 75 %, má v době diagnózy příznaky. Jen u menší části nemocných je však onemocnění diagnostikováno v časném stadiu. Malé, zvláště periferní nádory jsou obvykle asymptomatické.

Charakter projevů bronchogenního karcinomu závisí na lokoregionálním šíření (invaze do okolních struktur, postižení regionálních uzlin), lokalizaci vzdálených metastáz a paraneoplastických projevech.

**Kašel** je nejčastějším příznakem rakoviny plic. Je obvykle suchý, dráždivý. Vykašlávání velkého množství mukoidního sputa se ojediněle vyskytuje u pokročilých forem bronchioalveolárního karcinomu. Změna charakteru kašle u nemocného s chronickou bronchitidou v neproduktivní záchvatovitý kašel nesmí být ponechána bez povšimnutí.

**Hemoptýza** je vždy alarmujícím příznakem, a to i v případech, kdy je příměs krve ve sputu minimální. Rakovina plic je jednou z nejčastějších příčin hemoptýzy. Zhruba 20 % hemoptýz je způsobeno maligním nádorem.

**Úbytek na váze** se vyskytuje u pokročilejších forem onemocnění a spolehlivě signalizuje horší prognózu. S postupnou progresí nemoci vede v mnoha případech ke kachexii. Není vysvětlitelný jen snížením příjmu potravy při **nechutenství**, které onemocnění často provází, ale je multifaktoriální a komplexní povahy. Uplatňuje se zde systémový efekt různých cirkulujících cytokinů, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ) a řada dalších faktorů.

**Dušnost** má řadu příčin. Vzniká obturací bronchu intraluminálním růstem tumoru nebo extramurálním tlakem se vznikem atelektázy nebo pneumonie za stenózou, pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, karcinomatózní lymfangiopatií, provází syndrom komprese horní duté žíly nebo tromboembolie, které jsou u rakoviny plic běžné. Další možnou příčinou dušnosti je unilaterální paréza bránice z postižení n. phrenicus.

**Bolest na hrudi** bývá lokalizována na postižené straně, je obvykle intermitentní, tupá, někdy s charakteristickou lokalizací pod lopatkou. Ostrá, trvalá bolest bývá projevem prorůstání do mediastina nebo hrudní stěny. Při postižení pleury mívá pleurální charakter (ostrá, bodavá, závislá na dýchání a kašli).

**Chrapot** bývá často způsoben postižením nervus laryngeus recurrens v mediastinu.

V takových případech se zjistí při laryngoskopickém vyšetření (nebo při bronchoskopii) paresa hlasivky na postižené straně a pokládá se při vyloučení jiné příčiny chrapotu za známku inoperability i v případech, kde zobrazovacími metodami se postižení mediastina neprokáže.

**Dysfagie** budí podezření na útlak jícnu prorůstáním nádoru nebo nádorem postiženými uzlinami.

**Pancoastův syndrom** je příznakový soubor způsobený Pancoastovým tumorem. Tak je označován bronchogenní karcinom (zpravidla epidermoidní) lokalizovaný v plicním vrcholu s lokální extrapulmonální invazí. Postihuje plexus brachialis a působí bolesti lokalizované často do ramene a do oblasti horní končetiny inervované n. ulnaris. Postižení krčního sympatiku se projevuje **Hornerovým syndromem**, který zahrnuje příznakovou triádu – ptóza víčka (paresa mm. tarsales), mióza (paresa m. dilatator pupillae) a enophthalmus (paresa m. orbitalis). Běžným nálezem u Pancoastova tumoru je osteolýza 1. nebo 2. žebra, případně prorůstání do obratlů.

**Syndrom komprese horní duté žíly** vzniká prorůstáním nádoru nebo útlakem, často v kombinaci s nasedajícím trombem. Iniciální příznaky, otoky víček a mírné prosáknutí krku mohou uniknout pozornosti. Rozvinutý obraz s výrazným otokem krku a obličeje, plethorický vzhledem, zvýšenou náplní žil a rozvojem kolaterálního oběhu umožní stanovení diagnózy již z fyzikálního vyšetření.

Projevy vzdálených metastáz závisí na jejich lokalizaci. Bronchogenní karcinom může metastázovat prakticky do všech orgánů. Nejčastější lokalizace je skelet, mozek, játra, lymfatické uzliny, nadledviny a plíce.

**Paraneoplastické syndromy** lze očekávat u 10–20 % nemocných rakovinou plic. Jsou tak označovány vzdálené projevy, které nejsou způsobeny přímou invazí primárního tumoru nebo metastáz. Tvoří velmi heterogenní skupinu několika desítek klinickopatologických jednotek, jejichž patogenese je u velké části hypotetická nebo ne zcela jasná. Obecně však zřejmě jde o reakci organismu na produkci biologicky aktivních proteinů nebo polypeptidů, včetně peptidických hormonů nebo jejich prekurzorů, růstových faktorů, interleukinů, cytokinů a řady dalších substancí, někdy jde o projevy autoimunity. Proto je jejich třídění jen popisné, podle orgánu nebo systému s klinicky evidentním postižením. Nejčastěji jsou sdruženy s malobuněčným karcinomem, ale vyskytují se i u ostatních morfologických typů.

### Wyšetřovací postup

Při vyslovení podezření na možnost rakoviny plic je nutné brzy podezření potvrdit, nebo vyloučit. Odkládání vyšetření nebo zdlouhavý vyšetřovací proces může zhoršit šanci na úspěch léčby. Vyšetřovací postup je zaměřen na tyto na tyto oblasti:

- nádorový proces morfologicky verifikovat a určit histologický typ,
- zjistit lokální rozsah nádoru v plíci a vztah k okolním strukturám,
- zjistit regionální rozsah nádoru, tzn. postižení regionálních lymfatických uzlin,
- zjistit výskyt vzdálených metastáz,
- identifikovat komplikace, které nádor svým šířením působí,
- identifikovat případné paraneoplastické projevy.

Pro zjištění lokálního rozsahu primární lokalizace je nejdůležitější posoudit výskyt prorůstání do okolních struktur, hrudní stěny, mediastina nebo bránice.

Regionální lymfatické uzliny pro bronchogenní karcinom jsou intrapulmonální včetně hilových, mediastinální, supraklavikulární a skalenové. Postižení lymfatických uzlin ve všech ostatních lokalizacích je posuzováno jako vzdálené metastázy.

Bronchogenní karcinom může metastázovat prakticky do všech orgánů. Nejčastější lokalizace vzdálených metastáz jsou mozek, játra, skelet, nadledviny, plíce, ledviny, lymfatické uzliny mimo regionální uzliny, kůže a podkoží. Za vzdálenou plicní metastázu se podle sou-

časné platné TNM klasifikace z roku 1997 pokládá plicní metastáza nejen v kontralaterální plíci, ale i výskyt v jiném laloku ipsilaterální plíce.

Výběr vyšetřovacích metod závisí do určité míry na morfoloickém typu, zda se jedná o malobuněčný, nebo nemalobuněčný karcinom a na plánované léčbě. Nepokládá se za účelné provádět kompletní vyšetřovací program u nemocných, u kterých nepřichází v úvahu žádná protinádorová léčba, například z důvodu neúnosnosti nebo odmítnutí léčby. Pacient se tak nezatažuje vyšetřeními, která by bez ohledu na jejich výsledek nijak nezměnila další postup.

**Tabulka 1 Přehled vyšetřovacích metod**

vyšetřovací metoda	SCLC	NSCLC
Anamnéza a fyzikální vyšetření	+	+
Skiagram hrudníku v zadopřední a bočné projekci	+	+
Bronchoskopie	+	+
TPBP (pokud není nádor morfoloicky verifikován z bronchoskopie)	+	+
CT hrudníku	+	+
CT břicha nebo sonografie břicha	+	+
CT hlavy (nebo MRI)	+	–*
Scintigrafie skeletu (cílené rtg vyšetření lokalizací s patologickou akumulací radiofarmaka)	+	–

\*CT hlavy (nebo MRI) možno doporučit u stadia III, pokud je plánována radikální léčba

Vysvětlivky: SCLC – malobuněčný karcinom (small-cell lung cancer), NSCLC – nemalobuněčný karcinom (non-small-cell lung cancer), TPBP – transparietální punkční biopsie plic, CT – výpočetní tomografie, MRI – magnetická rezonance

V pracovní anamnéze je nutno ptát se aktivně na rizikové profese a pátrat po expozici rizikovým faktorům v pracovním prostředí, které se uplatňovaly i s mnohaletým časovým odstupem. Je to expozice ionizujícímu záření v uranových dolech, práci se zdroji ionizujícího záření, chemickým karcinogenům, azbestu a dalším.

V rodinné anamnéze bývá významný údaj o nakupení maligních nádorů v příbuzenstvu naznačující genetickou zátěž.

V osobní anamnéze jsou významné údaje o prodělaných zhoubných onemocněních. Nemocný s dříve prodělaným plicním nádorem je ve vyšším riziku vzniku duplicitního tumoru.

U každého nemocného je nutno zjistit celkový počet vykouřených cigaret. Jedinci s celkovým počtem vykouřených cigaret nad 150 000 jsou již ve vysokém riziku vzniku plicní rakoviny. Celková nálož vykouřených cigaret se také v anglosaských zemích vyjadřuje jednotkou „pack/year“, což je počet denně vykouřených balíčků cigaret vynásobený počtem let kouření. Pokud někdo kouří dva balíčky cigaret denně po dobu 20 let, má hodnotu 40 pack/year.

Podle lokalizace se rozlišuje centrální forma (v plicním hilu nebo těsně související s hilem) a periferní forma.



U centrálních forem je při rentgenovém vyšetření patrné zvětšení stínu plicního hilu vyběhající pruhovitými stíny do periferie. V některých případech nádor široce prorůstá do mediastina – pulmomediastinální forma. V ojedinělých případech, při převažujícím endobronchiálním růstu a u nádorů vycházejících z hlavních bronchů, může být rentgenový nález negativní i při pokročilém onemocnění. Při lokalizaci i poměrně velkého nádoru v dolním laloku levé plíce nebo v dorzobazální lokalizaci může být nález na zadopředním skiagramu hrudníku normální, protože stín retrokardiálně uloženého nádoru se sumuje se srdečním stínem a dorzobazálně lokalizovaný nález se sumuje se stínem bránice, která je ventrálně uložena výše. Proto je doporučováno provádění i bočných skiagramů hrudníku.

Při obturaci bronchu nádorem je při rentgenovém vyšetření patrná segmentální, lobární nebo alární atelektáza. Někdy dochází v nádoru k rozpadu tkáně a tato dutina se nazývá Joresova (čti: joresova) kaverna.

CT vyšetření je citlivější metodou, lépe odliší prorůstání do okolních struktur a hlavně je nezastupitelné při hodnocení postižení mediastinálních uzlin. Pro hodnocení postižení lymfatických uzlin se posuzuje jejich velikost.

Další základní vyšetřovací metodou je bronchoskopie, která vedle posouzení endobronchiálního rozsahu nemoci umožňuje u centrálních forem odběr vzorku tkáně k mikromorfologickému vyšetření.

U periferně lokalizovaných lézí, nedostupných při bronchoskopickém vyšetření, je další možností k odběru vzorku tkáně transperietální punkční biopsie plic. Je prováděna cíleně pod rentgenovou nebo CT kontrolou.

Další možnosti k morfologické verifikaci jsou thorakoskopie (resp. videothorakoskopie), mediastinoskopie, popř. parasternální mediastinotomie.

Volba léčebné strategie závisí na histologickém typu, rozsahu onemocnění v době diagnózy (stadiu), stavu výkonnosti (performance status) a přidružených chorobách.

Stanovení histologického typu je standardní součástí diagnostiky plicního karcinomu a je vždy vyžadováno před rozhodnutím o léčbě. Výjimku tvoří nemocní s operabilním nádorem, který se nepodařilo morfologicky verifikovat z bronchoskopie. Tito nemocní jsou indikováni k operaci a nádor je histologicky ověřen při operaci z peroperační biopsie.

Třetí revize histologické klasifikace z roku 1999 (Travis et al., 1999) rozeznává devět hlavních typů epitelových maligních plicních nádorů, viz tabulka 2. Z hlediska léčby se v klinické praxi používá zjednodušené dělení na malobuněčný a nemalobuněčný typ. Označení nemalobuněčný plicní karcinom zahrnuje všechny typy kromě malobuněčného karcinomu a karcinoidu. Toto dělení bylo zavedeno z praktického hlediska, neboť u nemalobuněčného karcinomu se používají stejné léčebné postupy bez ohledu na histologický typ, zatímco pro malobuněčný karcinom je léčebná strategie jiná.

### **Tabulka 2 Histologická klasifikace maligních epitelových nádorů plic dle WHO (Travis et al., 1999).**

- spinocelulární karcinom (epidermoidní karcinom)
- malobuněčný karcinom
- adenokarcinom
- velkobuněčný karcinom
- adenoskvamózní karcinom
- karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními elementy
- karcinoid
- karcinom typu slinných žláz
- nespecifikovaný karcinom

Nejvýznamnějším kritériem pro volbu léčby je stadium v době diagnózy. V současnosti je používána pátá revize TNM klasifikace a dělení do stadií z roku 1997 (Mountain, 1997). Podle této klasifikace jsou onemocnění podle pokročilosti dělena do čtyř stadií, z nichž stadium I, II a III mají dvě podstadia.

#### Hlavní zásady pro určení stadia:

Stadium I zahrnuje T1 (nádor do 3 cm v nejdelším průměru) a T2 (nádor větší než 3 cm, nádor postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti větší než 2 cm od kariny, nádor působící atelektázu menší, než je celá plíce), bez postižení lymfatických uzlin; stadium IA – T1N0, stadium IB – T2N0.

Stadium II zahrnuje nemocné s postižením regionálních mízních uzlin, nejvýše však do úrovně uzlin hilových homolaterálně (N1), stadium IIA – T1N1, stadium IIB – T2N1. Dále se do stadia IIB ještě zahrnují nemocní s T3 (T3 – tumor jakékoliv velikosti s přímým šířením do hrudní stěny nebo bránice, mediastinální pleury, parietálního perikardu nebo tumor postihující hlavní bronchus ve vzdálenosti < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny; nebo je sdružen s atelektázou nebo s pneumonií za stenosou postihující celou plíci) bez postižení uzlin – T3N0.

Většina nemocných klinického stadia III A má metastaticky postižené homolaterální mediastinální nebo bifurkační uzliny (N2). Dále jsou do stadia IIIA zahrnováni nemocní s T3N1.

Stadium IIIB zahrnuje nemocné s T4 (nádor jakékoliv velikosti s invazí do: mediastina, srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny; nebo tumor s maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, nebo se satelitním nádorovým uzlem ve stejném laloku ipsilaterální plíce) nebo N3 (metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině).

Stadium IV zahrnuje nemocné se vzdálenými metastázami. Za vzdálené metastázy se však podle této klasifikace pokládají metastázy nejen do jiných orgánů, ale i do jiného laloku homolaterální plíce a samozřejmě i metastázy v kontralaterální plíci.

Vedle klasifikace stadií podle TNM, která se používá pro všechny histologické typy bronchogenního karcinomu, existuje jen pro malobuněčný karcinom další klasifikace rozlišující dvě stadia, (tabulka 3, Stahel et al., 1989). Tato klasifikace rozděluje malobuněčný karcinom plic na limitované (LD – limited disease) a extenzivní (ED – extensive disease) stadium.

**Tabulka 3 Definice stadií malobuněčného karcinomu plic, podle konsenzu IASLC (Stahel et al., 1989)**

Stadium	Popis rozsahu postižení
Limitované	Onemocnění omezené na jeden hemithorax s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních uzlin s nebo bez ipsilaterálního pleurálního výpotku bez ohledu na cytologický nález
Extenzivní	Onemocnění rozsáhlejší, než je definováno LD

Posouzení stavu výkonnosti (Performance status, PS) je dalším důležitým faktorem při indikaci způsobu léčby. Nemocní s nedobrym stavem výkonnosti mají obecně podstatně horší prognózu. Špatný stav výkonnosti bývá kontraindikací protinádorové léčby, protože je u těchto nemocných sdružena s vyšším rizikem komplikací a zpravidla prognózu nemocného nezlepší.

Dalším faktorem ovlivňujícím volbu léčebného postupu jsou přidružené nemoci. Nemocní s nedostatečnou funkcí ledvin, jater, srdce nebo pokročilou kachexií jsou kontra-

indikování k chemoterapii.

Veškerá vyšetření k určení typu nádoru, lokálního rozsahu, postižení regionálních mízních uzlin i vzdálených metastáz musí být provedeny před zahájením protinádorové terapie. Výjimku z tohoto pravidla představují jen neodkladné stavy a hrozící riziko z prodlení. Stanovení léčebné strategie je velmi závažným rozhodnutím a má být prováděno na klinických indikačních seminářích za účasti hrudního chirurga, klinického onkologa a pneumologa, kteří mají dostatečné zkušenosti s léčbou plicních nádorů. Optimální je odeslat nemocného už v době vyslovené podezření na možnost plicního nádoru do specializovaného pneumoonkologického centra, kde je provedeno i kompletní vyšetření. Je prokázáno, že léčebné výsledky na specializovaných pracovištích, kde je soustředěn větší počet těchto nemocných, jsou lepší než na pracovištích, kde jsou zkušenosti s diagnostikou a léčbou plicních nádorů menší.

### Léčba malobuněčného karcinomu

Malobuněčný karcinom plic tvoří asi 20 % všech primárních zhoubných nádorů plic, u žen je o něco častější. Jeho procentuální zastoupení v posledních desetiletích celosvětově klesá. Příčina tohoto poklesu není zcela jasná, možná souvisí s poklesem prevalence kouření, protože asociace tohoto histologického typu s kouřením je velmi vysoká. Vyznačuje se rychlým a agresivním typem růstu, medián přežívání neléčených nemocných ve stadiu limitovaného onemocnění je 12 týdnů a 5–6 týdnů u extenzivního stadia (Zelen, 1973). Vyznačuje se však chemosenzitivitou a radiosenzitivitou.

Základní léčebnou modalitou je v současné době kombinovaná chemoterapie, kterou se dosáhne významného prodloužení přežívání nemocných s LD i ED. Indikace monoterapie jsou zcela výjimečné a v běžné klinické praxi se v první linii léčby nepoužívá. Vzhledem k časnému metastazování malobuněčného karcinomu je i u lokalizovaného onemocnění nutno předpokládat klinicky nedetekované vzdálené mikrometastázy a u všech stadií vždy použít systémovou léčbu.

Standardní chemoterapeutické režimy u malobuněčného karcinomu:

- CAV – cyklofosamid + doxorubicin (adriamycin) + vinkristin
- CDE (CAE) – cyklofosamid + doxorubicin (adriamycin) + etopozid
- PE – cisplatina + etopozid
- CbPt + E – karboplatina + etopozid
- VIP – cisplatina + etopozid + ifosfamid
- ICE – karboplatina + etopozid + ifosfamid

### Výběr chemoterapie

V současné době je nejvíce užívaná kombinace cisplatinu a etopozidu, která vzhledem k mechanismu účinku jeví určitý aditivní efekt obou léků. Tato kombinace je účinná i u nemocných, u nichž došlo k selhání léčby kombinacemi CAV a CAE. Její výhodou je i možnost použití v konkomitantní radiochemoterapii, protože je méně myelotoxická, její toxicita na sliznice je menší, stejně jako riziko vzniku intersticiální pneumonitidy. Při srovnávání účinnosti CAV a PE nebylo prokázáno významněji delší přežívání nemocných s ED (Fukuoka et al., 1991, Roth et al., 1992). Kombinace PE však má lepší terapeutický index. Při stejné protinádorové účinnosti je méně myelotoxická. Karboplatina v kombinaci s etopozidem má srovnatelnou protinádorovou účinnost s cisplatinou. Ve srovnání s cisplatinou má výhodu v menší nefrotoxicitě, ototoxicitě a neurotoxicitě, je méně emetogenní a její aplikace je snadnější. Je však více myelotoxická. Přidání ifosfamidů ke kombinaci platinového derivátu s etopozidem sice zvyšuje účinnost, ale za cenu výraznější toxicity

U malobuněčného karcinomu byly zkoušeny léky 3. generace – gemcitabin, vinorelbin,

paklitaxel a docetaxel, ale výsledky léčby těmito léky nebyly lepší než u starších léků, a tak jejich podávání v první linii chemoterapie není vhodné (Murray a Turrisi, 2006).

### Operace a radioterapie

Vedle systémové chemoterapie hrají důležitou roli i další dvě klasické léčebné modality, radioterapie a chirurgická léčba. Operace prodlužuje přežívání u nemocných s periferní formou malobuněčného karcinomu plic v případě, že nejsou postiženy regionální lymfatické uzliny (stadium I), ale vždy musí být samozřejmě i v případě radikální resekce kombinována s chemoterapií. V tomto iniciačním stadiu se však zjistí malobuněčný karcinom jen vzácně. Při kombinaci operace a chemoterapie u stadia I je preferováno provedení resekce před zahájením cytostatické léčby. Zda u operovaných nemocných s následnou chemoterapií zlepší prognózu přidání radioterapie, není jasné.

V ostatních případech limitovaného onemocnění se chemoterapie kombinuje s radioterapií sekvenčně nebo konkomitantly. Konkomitantní radiochemoterapie – současné podávání chemoterapie i radioterapie – má sice vyšší toxicitu, hlavním typem toxicity je ezofagitida a hematologická toxicita, ale je účinnější a u malobuněčného karcinomu je dnes pokládána v kombinaci s režimem cisplatina + etopozid za standardní postup. Nejvhodnější je zahájení radioterapie při prvním nebo druhém chemoterapeutickém cyklu. U nemocných vyššího věku nebo u nemocných, u kterých lze předpokládat sníženou toleranci léčby, je bezpečnější sekvenční podání chemoterapie s následnou radioterapií.

U nemocných, u nichž se dosáhlo léčbou kompletní remise, je vhodné profylaktické ozáření mozku. Mozek je totiž nejčastějším místem relapsu a profylaktické ozáření snižuje frekvenci mozkových metastáz a mírně prodlužuje i celkové přežívání nemocných.

**Tabulka 4 Doporučený léčebný postup u malobuněčného karcinomu**

Stadium	Léčebný postup
Limitované	Operace → 6 cyklů CT → (RT?)* 6 cyklů CT + RT (6 cyklů CT → RT)
Extenzivní	6 cyklů CT

\* Operace je indikována jen u periferního nádoru neprorůstajícího mimo plíce a bez postižení regionálních lymfatických uzlin. Role RT u pacientů po radikální resekci je nejasná

Vysvětlivky: CT – chemoterapie, RT – radioterapie

### Léčba relapsu

I když citlivost dříve neléčených nemocných na chemoterapii je velmi dobrá, u většiny nemocných dojde k relapsu. Ty bývají terapeutickým problémem a příčinou úmrtí většiny nemocných během dvou let od stanovení diagnózy.

Úspěch 2. linie chemoterapie závisí na intervalu mezi ukončením léčby a relapsem a citlivostí na primární léčbu. U nemocných, u kterých bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi na první linii léčby a léčebná odpověď trvala nejméně tři měsíce, je možno očekávat u více než poloviny nemocných dosažení léčebné odpovědi i při použití stejného režimu, který byl podán v indukční léčbě. U nemocných, u kterých nebylo dosaženo léčebné odpovědi na první linii nebo k relapsu došlo dříve než za tři měsíce, je nutno podat jiný chemoterapeutický režim, ale i při změně složení chemoterapie bývají výsledky léčby druhé linie velmi skromné.

Příklady chemoterapeutických režimů pro refrakterní typ relapsu malobuněčného karcinomu

- PP – cisplatina + paklitaxel
- CbPt + P – karboplatina + paklitaxel
- topotekan v monoterapii

### Léčba nemalobuněčného karcinomu

Nemalobuněčný karcinom je mnohem častější než malobuněčný typ, jeho podíl představuje zhruba 80 %. Hlavní léčebnou modalitou, která poskytuje nejvyšší šanci na dlouhodobější přežívání u nemalobuněčného karcinomu plic, je chirurgická léčba. Většina nemocných je však diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je radikální chirurgická resekce nemožná. Dalším důvodem nízkého počtu operovaných jsou přidružené nemoci. Za radikální operační výkon je pokládána lobectomie a pneumonectomie, popřípadě vpravo bilobectomie. Z menších „parenchym šetřících“ výkonů (segmentectomie, klínovitá excize) mají nemocní v indikovaných případech rovněž profit, ale vzhledem k vysokému počtu lokálních recidiv se tyto výkony nepokládají za radikální léčebný postup.

Radikální radioterapie prodlužuje přežívání nemocných bez vzdálených metastáz a v paliativních indikacích zlepšuje kvalitu života.

Chemoterapie má v komplexní léčbě nemalobuněčného karcinomu významné postavení, i když chemosenzitivita tohoto typu je podstatně nižší než u malobuněčného karcinomu. Všeobecně se v současnosti uznává, že by chemoterapeutický režim pro první linii měl obsahovat platinový derivát (cisplatinu nebo karboplatinu) v kombinaci s lékem 3. generace.

Přidání bevacizumabu k režimu karboplatina + paklitaxel zlepšuje léčebné výsledky chemoterapie prodloužením doby do progresu i celkovou dobu přežívání (Sandler A., 2006) a byl v srpnu 2007 pro tuto indikaci registrován v EU. U režimu cisplatinu + gemcitabin, který je v Evropě více používán, přidání bevacizumabu rovněž zlepšuje léčebné výsledky prodloužením doby do progresu nemoci i zvyšuje pravděpodobnost dosažení objektivní léčebné odpovědi (Reck M. et al., 2007).

Některé chemoterapeutické režimy používané u nemalobuněčného karcinomu v první linii léčby:

- karboplatina + paklitaxel
- cisplatinu + paklitaxel
- karboplatina + docetaxel
- cisplatinu – docetaxel
- cisplatinu + vinorelbin
- karboplatina + vinorelbin
- karboplatina + gemcitabin
- cisplatinu + gemcitabin

Cytostatická léčba II. linie je podávána především s cílem symptomatické úlevy, i když je prokázáno u vhodně k chemoterapii indikovaných nemocných prodloužení přežití. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed.

V druhé nebo třetí linii je účinná cílená biologická léčba erlotinibem.

**Základní zásady výběru vhodné léčebné strategie jsou uvedeny dále podle stadií:**

#### Stadium I

Chirurgická resekce je modalitou první volby pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic v prvním klinickém stadiu. Standardní rozsah výkonu je lobectomie.

Radioterapie je používána u nemocných nevhodných k chirurgickému výkonu. Výsledky radikální radioterapie, resp. délka přežívání, je u malých nádorů (T1) jen o málo horší než výsledky resekční léčby.

Po radikální resekci u stadia IA není nutná žádná další terapie, u stadia IB mají nemocní mírně lepší prognózu při aplikaci adjuvantní chemoterapie.

### Stadium II

Stejně jako v prvním klinickém stadiu je radikální operace modalitou první volby. Inoperabilní nemocní s dostatečnou dechovou rezervou jsou indikováni k radioterapii s kurativním záměrem. Stejně jako u stadia IB mají nemocní s adjuvantní chemoterapií mírně, ale statisticky signifikantně, delší přežívání. Je proto nutné nemocným předpokladatelné výhody i očekávatelná rizika vysvětlit a podávat adjuvantní chemoterapii jen u nemocných, kde riziko léčby není zvýšené.

### Stadium III A

Pokud je postižení mediastinálních uzlin stanoveno předoperačně jsou výsledky samostatné chirurgické léčby nedobré s pětiletým přežitím mezi 10–15 %. Pokud je postižení mediastinálních uzlin zjištěno až operací, je prognóza lepší, ale celkově je i u kompletně resekovaných nádorů stadia IIIA bez další terapie pětileté přežívání menší než 25 %. Většina relapsů je vzdálených, takže se dá předpokládat diseminaci již v době chirurgického výkonu.

U stadia IIIA bylo opakovaně prokázáno, že kombinace léčebných modalit přináší lepší léčebné výsledky než použití jediné léčebné modality. I v případech, kdy je kompletní resekce nádoru proveditelná, lze považovat samostatný chirurgický výkon při stadiu IIIA (N2) za neadekvátní (Bunn, 1999). Operace je kombinována s chemoterapií nebo chemoradioterapií. Samostatná pooperační radioterapie u kompletně resekovaného nádoru nemá pro nemocné prokázaný benefit. Lze o ní uvažovat v případech nekompletně resekovaného nádoru, ale i zde se nyní dává přednost chemoradioterapii.

### Neoadjuvantní léčba

Aplikace neoadjuvantní léčby, tzn. podání chemoterapie před chirurgickým výkonem, ve studiích II etapy klinického zkoušení prokázala možnost prodloužení přežití při tomto postupu (Martini et al., 1988, Martini, 1993). Účinnost této strategie se zkoumala ve čtyřech studiích III etapy klinického zkoušení, ve kterých byla provedena randomizace nemocných mezi chirurgickým výkonem bez předoperační chemoterapie nebo s ní režimy obsahujícími cisplatinu. Ve třech studiích bylo zaznamenáno u nemocných s neoadjuvantní chemoterapií delší přežití v rameni s chemoterapií (Rosell et al., 1994, Roth et al., 1994), ačkoliv v jedné z nich rozdíl nedosáhl statistické významnosti (Pass et al., 1992). Tato studie byla totiž předčasně ukončena po zařazení 28 nemocných pro nedostatečný nábor pacientů. I zbývající dvě studie byly kritizovány pro malé počty nemocných, protože byly z etických důvodů předčasně ukončeny, když průběžná analýza ukazovala jasnou výhodu neoadjuvantní chemoterapie. Nicméně se koncept neoadjuvantní chemoterapie v druhé polovině 90. let začal pokládat za standardní postup u nemocných ve stadiu IIIA. Zpochybnění výhodnosti neoadjuvantní léčby přinesly v později výsledky poslední studie fáze III. Tato francouzská studie randomizovala nemocné ve stadiu IB, II a IIIA k předoperační chemoterapii dvěma cykly kombinace MIP (mitomycin C + ifosfamid + cisplatinu) nebo rovnou k operaci. V obou větvích byla použita pooperační radioterapie. Mediány doby přežívání (37 a 26 měsíců) ani tříleté přežívání nebyly statisticky významné (Depierre et al., 2002). I když vhodnost neoadjuvantní chemoterapie především u stadia IIIA nebyla zatím vyvrácena, je v současné praxi postupně opouštěna.

Další možný postup u klinického stadia IIIA je kombinace chemoterapie a radioterapie před vlastním chirurgickým výkonem. U tohoto trimodálního postupu je však nutno počítat

s vyšší morbiditou i mortalitou.

U nemocných s rozsáhlým postižením mediastinálních uzlin nebo postižením nejvyšších mediastinálních uzlin nevhodných k chirurgickému řešení se používá kombinace chemoterapie a radioterapie.

Předoperační radioterapie se v současnosti používá jen u Pancoastova nádoru, i zde je však účinnější chemoradioterapie.

### Adjuvantní léčba

Postupný odklon od neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie byl podmíněn v posledních letech publikovanými studiemi, prokazujícími přínos adjuvantní chemoterapie u kompletně resektovaného nádoru. Nejvýznamnější z publikovaných studií je zřejmě IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) (Arriagada et al., 2004). Studie začala v roce 1995 a původně bylo plánováno zařazení 3 300 nemocných, ale pro pomalý nábor bylo rozhodnuto studii ukončit po randomizaci 1 867 nemocných. V této studii byli nemocní ve stadiu I, II nebo III randomizováni po kompletní resekci k observaci nebo k chemoterapii jedním ze čtyř chemoterapeutických režimů s cisplatinou (cisplatinou + vindezin, cisplatinou + vinblastin, cisplatinou + etopozid nebo cisplatinou + vinorelbin). Pooperační chemoterapie byla povolena podle institucionálních zvyklostí jednotlivých center. Primárním cílem studie byla doba přežívání. Pětileté přežívání bylo vyšší ve větvi s chemoterapií 44,5 % versus 40,4 % ( $p < 0,03$ ), medián přežívání byl 50,8 versus 44,4 měsíce.

### Stadium IIIB

Chirurgická léčba je indikována jen výjimečně, a pokud je indikována, je vždy kombinována s jinými léčebnými modalitami. O operaci lze uvažovat pokud se indukční chemoterapií nebo chemoradioterapií dosáhlo významného snížení stadia. Není však většími randomizovanými studiemi dostatečně doloženo, zda nemocní mají z tohoto postupu užitek, a tak je tento postup nutno pokládat za nestandardní nebo výzkumný.

Standardním postupem u stadia IIIB je kombinace chemoterapie a radioterapie. V současnosti nelze jednoznačně odpovědět na otázku, zda je z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby vhodnější sekvenční, nebo konkomitantní chemoradioterapie. V klinické praxi se používá sekvenční postup, chemoterapie s následnou radioterapií. Stále více studií ukazuje vyšší účinnost konkomitantní radiochemoterapie a lze předpokládat, že se brzy začne pokládat, podobně jako je tomu u malobuněčného karcinomu, konkomitantní radiochemoterapie za standardní postup.

### Stadium IV

Chirurgická léčba se ve IV. stadiu neprovádí. Výjimku tvoří nemocní s radikálně resektabilní primární lokalizací nádoru (T1-2, N0-1) a s izolovanou metastázou v jediném orgánu – v mozku, nadledvině nebo plíci – a obě lokalizace (primární nádor a metastáza) je možno radikálně chirurgicky odstranit. Pokud je metastáza v jiných orgánech, chirurgická léčba není vhodná.

U nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS 0-1) je standardním postupem podání kombinované chemoterapie. U nemocných vyššího věku nebo u těch, u nichž by byla kombinovaná chemoterapie riziková, je možno podat monoterapii, případně zvážit léčbu cílenou biologickou léčbu erlotinibem. Hodnocení léčebné odpovědi se provádí po dvou cyklech a další pokračování se zvažuje podle efektu a tolerance.

Dlouhodobé přežívání nemocných se vzdálenými metastázami je zcela výjimečné. Léčebný záměr je vždy paliativní s individuálním léčebným přístupem. Vzhledem k tomu, že se jen u velmi malého počtu nemocných dosáhne léčbou dlouhodobého přežívání, je nutno při indikaci chemoterapie pečlivě zvažovat předpokládaný profit a rizika léčby, včetně vlivu léčby na kvalitu života. S nemocnými je nutno otázku léčby a její očekávatelné

výsledky otevřeně prodiskutovat a respektovat jejich vztah k uvažované léčbě i individuální preference. U nemocných s generalizovaným nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých by léčba byla sdružena se zvýšeným rizikem nebo u kterých není z různých důvodů předpoklad dobré spolupráce při léčbě, není v žádném případě neetické chemoterapii nepodávat.

### Literatura:

ARRIAGADA, R., BERGMAN, B., DUNANT, A. et al. *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer*. N Engl J Med, 2004, 350, p. 351–360

Bunn P. A.: To treat or not to treat non-small-ell lung cancer patients? Current perspectives. Oncology, 13, 1999, dopl. 4, 9–15

DEPIERRE, A., MILLERON, B., MORO-SIBILOT, D. et al. *Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II a IIIa non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2002,20, p. 247–253

Fukuoka M., Furuse K., Saijo N., Nishiwaki Y., Ikegami H., Tamura T., Shimoyama M., Suemasu K.: Randomized trial of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Cisplatin and Etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. J. Natl. Cancer Inst., 83, 1991, 855–861

Martini N., Kris M., Flehinger B. J., Gralla R. J., Bains M. S., Burt M. E., Heelan R., McCormack P. M., Pisters K. M., Rigas J. R.: Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: Te Sloan Kettering experience with 136 patients. Ann. Thorac. Surg., 35, 1993, 1365–374

Martini N., Kris M.G., Gralla R.J.: The effect of pre-operative chemotherapy on the resectability of non-small-cell lung carcinoma with mediastinal node metastases. Ann. Thorac. Surg., 45, 1988, 370–379

Mountain, C. F.: Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest, 1997;111: 1710–17

MURRAY, N., TURRISI, AT. *A review of first-line treatment for small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2006,1, p. 270–278

Pass H. I., Pogrebniak H. W., Steinberg S. M., Mulshine J., Minna J.: Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. Ann. Thorac. Surg., 53, 1992, 992–998

Rosell R., Gomez-Godina J., Comps J.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 330, 1994, 153–158

Roth B. J., Johnson D. H., Einhorn L. H., Schacter L. P., Chergn N. C., Cohen H. J., Crawford J., Randolph J. A., Goodlow J. L., Broun G. O. et al.: Randomized study of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Etoposide and Cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J. Clin. Oncol., 10, 1992, 282–291

Roth J. A., Fossella F., Komaki R., Ryan M. B., Putnam J. B. Jr, Lee J. S., Dhingra H., De Caro L.,



Chasen M., McGavran M.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable non-small-cell-lung cancer. *J. Natl. Canc. Inst.*, 86, 1994, 673–680

Stahel R. A., Ginsberg R., Havemann K., Hirsch F. R., Ihde D. C., Jassem J., Karrer K., Maurer H., Osterlind K., Van Houtte P.: Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. In: H. H. Hansen, Kristjansen P. E. G. (eds.): *Management of small cell lung cancer. Third IASLC Workshop on small cell lung cancer.* Elsevier, Amsterdam, 1989, 1–8

Travis W. D., Colby T. V., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E.: *Histological typing of lung and pleural tumors. International histological classification of tumors. World Health Organisation, Third Edition, Springer, Berlin, Germany, 1999*

ÚZIS. Novotvary 2004 ČR. Zdravotnická statistika, ÚZIS, Praha, 2007.

Zelen M.: Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother. Rep.*, 4, 1973, část 3, 31–42

Sandler A., Gray R., Perry MC et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542–2550, 2006

Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., Leigh N., Mezger J., Archer V., Manegold C.: BO 17704: a phase III study of first-line cisplatin and gemcitabine with bevacizumab or placebo in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Thorac. Oncol.*, 2, 2007, No. 8, Suppl., S 360–361

Podpořeno výzkumným záměrem MZ00000064211

Aktuální stav v diagnostice relapsu malobuněčné rakoviny plic, možnosti léčby ve druhé a dalších liniích  
Druhá linie léčby malobuněčného bronchogenního karcinomu monoterapií topotecanem – doplněný soubor nemocných 2005–2008 čtyř pracovišť

**Roubec J.<sup>1</sup>, Chaloupka F.<sup>2</sup>, Tomášková M.<sup>3</sup>, Jakubcová T.<sup>4</sup>, Skříčková J.<sup>3</sup>, Kolek V.<sup>4</sup>, Reiterer P.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika TBC a respiračních nemocí, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení plicních nemocí a TBC, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

<sup>3</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

<sup>4</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

**V** přehledové přednášce uvádíme možnosti klinické a laboratorní detekce relapsu malobuněčné plicní rakoviny, praktické zkušenosti s monitorací a dispenzarizací nemocných léčených v první linii. Analyzujeme společný soubor 47 pacientů léčených v druhé linii a třetí linii topotecanem, a to z hlediska chemosenzitivního a chemorezistentního onemocnění limitované i extenzivní formy choroby, léčebné odpovědi a toxicity. Porovnáváme naše zkušenosti a výsledky s užitím topotecanu v limitovaném souboru s literárními údaji a dalšími užívanými režimy při relapsu malobuněčného karcinomu plic.

Na závěr uvádíme nové trendy v léčbě malobuněčné rakoviny plic s výhledy do budoucna.

## Nemalobuněčný karcinom plic (Non-Small Lung Cancer = NSCLC) – aktuální stav

**Skříčková J., Tomíšková M., Kaplanová J., Babičková L.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno a LF MU Brno

### Úvod

Bronchogenní karcinomy dělíme podle biologického chování, podle histologického složení a podle lokalizace. Pro praxi má největší význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (20–25 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 75–80 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě. Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy rostou pomaleji, metastazují později, k radioterapii a protinádorové chemoterapii jsou však málo citlivé.

Hlavní roli při vzniku NSCLC nepochybně hrají faktory exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření) a zejména chemické (karcinogeny). Epidemiologické studie nezvratně prokázaly zvýšené riziko bronchogenního karcinomu u kuřáků. Na druhé straně však je pravda, že k rozvoji plicního karcinomu může dojít i u celoživotního nekuřáka; jde o tzv. spontánní karcinom. Většinou 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, nitrozoaminy, ionizující záření (u horníků v uranových dolech je karcinom plic uznáván jako choroba z povolání) a UV záření, chronická expozice různým prachům či radonu.

### Příznaky nemoci

Všechny symptomy již znamenají nemoc relativně pokročilou; neexistují časně 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.

### 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, trubicovým dýcháním, přízvučnými 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 či oběma plíci. Cílevědomě musíme vyšetřovat i lymfatické uzliny, především nadklíčkové, za kývači 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.

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, vyš-

ší 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 tkáň. 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 transpiriální punkce.

**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 infilrací. 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.

**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).

**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 ( $^{18}\text{FDG}$ ). 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  $^{18}\text{FDG}$  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.

**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.

**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.

U nemalobuněčného karcinomu je CT mozku indikováno až tehdy, jsou-li přítomné klinické známky poškození mozku (závratě, nevolnost, zvracení, parézy a jiné).

Novým, zatím experimentálním přístupem je vyšetřování mikrometastáz v kostní dřeni s využitím monoklonálních protilátek u těch nemocných, jimž byl radikálně resekován nemalobuněčný bronchogenní karcinom.

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.

Uvedená vyšetření se v indikovaných případech doplňují o vyšetření difuzní kapacity, případně ventilačně perfuzní scintigrafii plic. U rizikových pacientů může být k posouzení operačního a pooperačního rizika přínosné spiroergometrické vyšetření. Vyšetření srdce sonograficky nebo radioizotopovou ventrikulografií je indikováno u nemocných s kardiiovaskulárním onemocněním.

**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 zprášení diagnostiky karcinomu plic, je **endobronchiální ultrazvuk**, pomocí kterého cíleně odebíráme materiál z lézí, které naléhají na bronchiální stěnu zvenci. Pomocí **CT navigované bronchoskopie** jsme schopni pod kontrolou odebírat 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 netidy využívají i možnosti lepšího zobrazení cévní sítě nádoru.

**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.

**Cílená transparietální biopsie** se provádí pod rentgenologickou kontrolou, s výhodou pod CT. Dříve šlo o odběry cytologické, rozvoj instrumentária však nyní umožňuje získat histologicky hodnotitelný vzorek. Umožňuje diagnostikovat solitární intrapulmonální útvary či infiltráty.

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.

### Morfologická diagnostika karcinomu plic

Porucha regulace diferenciace pluripotentní kmenové buňky může vést k rozvoji epitelální dysplazie, metaplasie, hyperplazie nebo ke vzniku maligního epitelálního nádoru. Bronchogenní karcinom je většinou heterogenní nádor obsahující maligní buňky v různém stupni diferenciace 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.

### Histologické typy bronchogenního karcinomu

Nemalobuněčný karcinom	Muži	Ženy
spinocelulární karcinom	40 %	20 %
adenokarcinom	24 %	46 %
• acinární		
• papilární		
• bronchoalveolární		
• solidní hlenotvorný		
velkobuněčný karcinom	7 %	8 %
• obrovskobuněčný karcinom		
• karcinom z jasných buněk		
smíšené karcinomy	7 %	6 %
• adenoskvamózní karcinom		
• mukoepidermoidní		
• adenoidně-cystický karcinom		
nediferencovaný karcinom		

**Spinocelulární karcinom** představuje 30–40 % epitelálních nádorů bronchiální sliznice. Jeho incidence v současnosti nevzrůstá. Předstupněm jeho vzniku je dlaždicobuněčná metaplasie bronchiální sliznice. V časném stadiu *karcinoma in situ* nevykazuje invazivní růst přes bazální membránu epitelu. Často obsahuje maligní buňky v různém stupni diferenciace, což svědčí o heterogenitě nádoru. Spinocelulární 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.

**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 hlenu. Jedná se o výrazně heterogenní nádor, takže určení jednotlivých typů adenokarcinomu může být obtížné.

**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 difúzní pneumonickou formou, jež často postihuje obě plice. 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.

**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 obsa-

hují neurosekreční granula. Tento rys je společný i některým malobuněčným karcinomům. Prognóza velkobuněčného karcinomu se přibližuje adenokarcinomu.

### Léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Před zahájením léčby je zapotřebí znát rozsah nádorového onemocnění, který 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. V poslední době je diskutována její revize, ale v platnosti ještě není.

#### TNM klasifikace bronchogenního karcinomu dle UICC a AJCC, revize z roku 1997

<b>T</b>	
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dosahuje větší velikosti než 3 cm v největším rozměru;</li> <li>• postihuje hlavní bronchus do vzdálenosti maximálně 2 cm nebo větší od kariny;</li> <li>• postihuje viscerální pleuru;</li> <li>• podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii šířící se do hilové oblasti, ale nepostihuje kompletně celou plíci.</li> </ul>
T3	Nádor jakékoliv velikosti, jenž přímým invazivním růstem postihuje následující struktury: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hrudní stěnu, bránici, viscerální pleuru, perikard;</li> <li>• hlavní bronchus ve vzdálenosti bližší než 2 cm ke karině, ale nepostihuje karinu.</li> </ul> Nebo tumor podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii kompletně celé plíce.
T4	Tumor jakékoliv velikosti, který prorůstá do následujících struktur: <ul style="list-style-type: none"> <li>• srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, obratlových těl.</li> </ul> Nebo tumor vytváří oddělené (satelitní) nádorové uzly ve stejném laloku nebo je přítomný maligní pleurální výpotek.
<b>N</b>	
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.
<b>M</b>	
MX	Vzdálené metastázy nelze prokázat.
M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny.
M1	Vzdálené metastázy jsou přítomny.

### Klinická stadia dle UICC a AJCC, revize z roku 1997

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

### Léčba stadia II, T1-2 N0-1 M0

Kurativní léčba je chirurgická resekce. Za radikální zákrok je nutno považovat resekci alespoň v rozsahu anatomické lobektomie. Klínovitou resekci (*segmentektomií*) lze použít v případě kontraindikací rozsáhlejšího operačního výkonu. U nemocných po segmentektomií 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 kontraindikací k resekci plicního nádoru. Celková aplikovaná dávka by měla činit alespoň 60 Gy při konvenční frakcionaci. U pacientů s nádory T1 N0 bylo v klinických studiích zaznamenáno 5leté přežití 32–60 %. U pacientů s resekovými nádory stadia I/II bylo metaanalýzou randomizovaných studií zjištěno snížení 2letého přežití o 7 % (55 % vs 48 %), pokud byla léčba doplněna o adjuvantní radioterapii. Adjuvantní radioterapie dle randomizované studie u pacientů ve stadiích II nebo IIIA vedla ke snížení četnosti lokálních recidiv, ale ne k prodloužení přežití. S ohledem na dosud dostupné důkazy není adjuvantní radioterapie u pacientů po resekci nádoru ve stadiu I / II indikována.

### 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 nepostihujících 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 resekcí reziduálního onemocnění.

#### **Léčba stadia T3-4 N0-1 M0**

U indikovaných nemocných je možné zvažovat radikální resekcii primárního tumoru. Za **potenciálně resekabilní** 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 stadia IV. Chemoterapie by měla obsahovat platinový derivát. Kombinace chemoterapie a radioterapie vede k delšímu přežití ve srovnání se samostatnou radioterapií.

#### **Léčba stadia 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 resektátu. Operace může být následně doplněna radioterapií, která snižuje četnost lokálních recidiv, ale neprodlužuje celkové přežití. Zatím nejsou k dispozici důkazy o přínosu adjuvantní chemoterapie, která by měla být indikována v rámci klinických studií.

#### **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 5leté 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 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 ponížení klinického stadia primárního nádoru a uzlin.

U neradikálně resekovaných nemocných (mikroskopické nebo makroskopické reziduum – R1, R2) je vhodná lokální radioterapie 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 IIIB.

### 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 1B a 2. Zde byla použita kombinovaná chemoterapie ve složení cisplatinu a vinorelbinu nebo karboplatinu a paklitaxel. Ve studii IALT byli randomizováni pacienti po radikální resekci tumoru ve stadiích 1, 2 a 3. Pacienti byli léčeni cisplatinou v kombinaci s vinorelbinem, vinblastinem, vindesinem nebo etoposidem. Přestože adjuvantní chemoterapie zatím není obecně uznávána jako standardní postup, nově publikované randomizované studie fáze 3 prokázaly statisticky významné prodloužení času do relapsu a celkového přežití u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií.

### Léčba stadia 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.

#### Léčba klinického stadia 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 karboplatinu) 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 karboplatinu nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70–75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty.

### 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 podpurnou 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/m<sup>2</sup> v 3týdenním podání vykázal 1leté 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 1leté přežití 19–21 %. Nové cytostatikum pemetrexed (Alimta) bylo testováno ve 2. linii léčby nemalobuněčné-

ho 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.

### 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 než 6 cyklů chemoterapie.

### 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.

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.

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. 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 nebo druhé linie chemoterapie**. 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.**

Dalším biologickým preparátem nadějným v léčbě NSCLC je **protilátka, která blokuje receptor vaskulárního endotelálního 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 nedřadobuněčným NSCLC **již v první linii po stanovení diagnózy. Tato léčba však není doporučována u nemocných s metastatickým postižením mozku.**

### 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 než 60 %. I v případě, 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 pokročilým 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, byli-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminován.

### Literatura:

1. Ginsberg RJ. Lung Cancer. BC Decker Hamilton, London, 2002: 175
2. Zatloukal P, Petruželka L. Karcinom plic. Grada, Praha, 2001: 367.s
3. Pešek M. et al. Bronchogenní karcinom. Galén, Praha, 2002: 235.
4. 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
5. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol 22; 1999: 453–457.
6. Kolek, V., Grygárková, I., Hajdúch, M. et al. Neoadjuvantní chemoterapie u hraničně operabilních stádií IIIA nemalobuněčného karcinomu plic kombinací vinorelbin a karboplatina. Následná cílená adjuvantní chemoterapie. Klinická onkologie 2001; 14: 55–58.
7. 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
8. 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
9. 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
10. Altuang 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
11. Molina JR, Dusi AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. CHEST 2006; 130:1211–1219
12. 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
13. Bonomi P. Clinical studies with non-iressa EGFR tyrosine kinase inhibitors. Lung Cancer 2003; 41: S43–S48
14. 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
15. 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.

## „Nemalobuněčný karcinom plic – aktuální stav chirurgické léčby“

### Čapov I.

I. chirurgická klinika LF MU a FN USA v Brně

Chirurgická léčba představuje stále nejefektivnější léčebnou modalitu časných forem nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC). Snahou odborných společností musí být centralizovat i péči o tyto nemocné do specializovaných center hrudní chirurgie při chirurgických klinikách LF. V léčbě těchto časných forem z chirurgického pohledu nejsme svědky žádných dramatických změn. Otázkou zůstává vhodnost VATS či RATS lobektomií a mediastinálních lymfadenektomií i přes větší ekonomickou náročnost.

U pokročilejších forem NSCLC je postavení chirurgické léčby jako jedné z multimodalitní léčby. Tzv. postindukční chirurgie vyžaduje přísně individuální přístup. Bylo prokázáno na souborech předních světových onkochirurgických pracovišť, které se touto problematikou zabývají, že má své důležité postavení. Pro indikaci operačního zákroku není rozhodující jen lokální nádorové šíření, nýbrž i stav mediastinálních lymfatických uzlin (prognostický faktor). V rámci indikací u stadia IIIa (Pancoast tumor, lokální šíření do hrudní stěny) je potřebné nemocné soustřeďovat a operovat tam, kde existuje erudovaný tým (nejen hrudních chirurgů). Problematika nemůže být postavena na 1 lékaři. Klinická skupina stadia IIIB je všeobecně považována za nerezekabilní či inoperabilní onemocnění z onkologického pohledu. Je to však velmi heterogenní skupina s velmi špatným dlouholetým přežíváním. Podskupina T4N0 představuje určitou výjimku. Počet resekcí se pohybuje po indukční chemoradioterapii u stadia IIIb u různých autorů od 24–68 % (Ichinose, Rusch, Grünenwald). Jedná se o nemocné s prorůstáním do horní duté žíly, velkých tepen, těl obratlů, kariny, jícnu, s postižením mediastinálních uzlin či kombinace těchto lokalizací s potenciální resekabilitou. Francouzští hrudní chirurgové dělí tyto nemocné do dvou skupin T4-1 a T4-2. Agresivita a schopnosti hrudních chirurgů provádět tyto extenzivní zákroky jsou limitovány do několika center.

## Nové technologie v radioterapii nemalobuněčného plicního karcinomu

**Petera J.**

Klinika onkologie a radioterapie

FN Hradec Králové

**T**aktika radioterapie nemalobuněčného plicního karcinomu byla do konce 90. let založena na výsledcích studie RTOG 73-01, publikované v roce 1987. Standardem bylo dvojdimenzionální plánování radioterapie a elektivní ozáření celého mediastina. Maximální dávka aplikovaná na tumor byla 60 Gy v 30 frakcích. Pětiletá lokální kontrola nepřesahovala 16 %. Přímé využití CT k plánování radioterapie a tvarování svazku záření vykrvácími bloky a později mnoholistovým kolimátorem umožnily zrod třídimenzionální konformní radioterapie, při níž oblast vysokých dávek záření kopíruje nádor s bezpečnostním lemem. Bylo opuštěno profylaktické ozařování makroskopicky nepostižených uzlinových oblastí, neboť pouze zvyšovalo objem ozářených zdravých tkání a problémem nebyly recidivy onemocnění v oblastech s možným mikroskopickým postižením, ale zcela nedostatečná lokální kontrola makroskopického tumoru. Randomizované studie publikované na počátku nového tisíciletí prokázaly možnost eskalace dávky do 68–75 Gy se snížením rizika radiční pneumonitidy a zlepšením přežití. Pouze u 7 % pacientů došlo k regionálnímu relapsu onemocnění v neozářených uzlinách.

Významné zlepšení výsledků radioterapie přinesla kombinaci s chemoterapií. Studie prokázaly median přežití 17 měsíců a tříleté přežití 25 % při konkomitantní chemoradioterapii a o něco horší výsledky při sekvenční chemoradioterapii. Konkomitantní chemoradioterapie založená na platinových derivátech a trojdimenzionálních technikách je v současné době novým standardem radikální radioterapie plicních nádorů. Výsledky však zdaleka nejsou uspokojivé. K selhání léčby dochází u 80 % pacientů, na čemž se shodně podílí lokální recidivy, vzdálené metastázy a jejich kombinace.

Snížení rizika vzdálených metastáz vyžaduje zdokonalení systémové léčby. Zlepšení lokální kontroly lze dosáhnout dávkovou eskalací, použitím alternativních frakcionačních režimů (ozařování 2–3krát denně) či konkomitantní chemoradioterapií. Limitujícím faktorem ve všech třech případech je však zvýšená toxicita léčby. Proto zásadním krokem je redukce toxicity radioterapie.

Redukce toxicity radioterapie lze dosáhnout zpřesněním určení cílového objemu (PET – CT), zpřesněním ozáření cílového objemu (trojdimenzionální radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou, extrakraniální stereotaktická radioterapie) a redukcí lemmů nutných ke kompenzaci respirační pohyblivosti cílového objemu.

Studie s trojdimenzionální radioterapií umožnily poznání dávkových limitů na zdravé tkáni (střední dávka na plíce < 15–20 Gy, dávka na 20–35 % plic nesmí převyšit 25 Gy, maximální dávka na míchu < 45 Gy, na srdce < 40 Gy, na 1/3 objemu jícnu < 60 Gy).

Využití PET – CT pro plánování radioterapie umožňuje redukcí cílového objemu pro tumor u 15–30 % pacientů a naopak brání pominutí postižených mediastinálních uzlin u 10–25 % pacientů.

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) rozkládá svazek záření na jednotlivé paprsky s proměnlivou intenzitou. Výsledkem je programové kolísání fluence záření napříč ozařovacím polem a zpřesnění ozáření. Tato technika je zvláště vhodná pro nepravidelně tvarované nádory v blízkosti míchy a jícnu.

Největší problém při radioterapii plicních nádorů představuje jejich respirační pohyb. Aby nedošlo k minutí nádoru v různých fázích respiračního cyklu, je nutné ozařovat nejen

nádor, ale celou oblast, ve které se při dýchání pohybuje. Tak se zároveň ozáří velký objem zdravé plicí a je nutné redukovat dávku zářením. Řešení přináší čtyřdimenzionální radio-terapie, která vnáší do procesu radioterapie časový faktor. Respiratory control je založena na zadržení dechu a ozáření v expiriu či inspiriu, gating umožňuje ozáření jen v určité části respiračního cyklu, v níž je nádor nejméně pohyblivý, a při trackingu svazky záření sledují pohyb tumoru.

Základní kurativní léčbou nemalobuněčného plicního karcinomu je chirurgický výkon.

Radioterapie je nejen efektivní paliativní metoda u inoperabilních pacientů, ale u části z nich může vést k úplnému vyléčení. Nové technologie a kombinace radioterapie a systé-  
mové léčby dávají nové šance pro zlepšení dosavadních neuspokojivých výsledků.

## Maligní mezoteliom – současný stav

**Palatka K., Kolek V., Grygárková I.**

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc

**M**aligní mezoteliom patří mezi nej malignější a nejhůře léčitelné nádory a většinou je diagnostikován v pokročilém stadiu. Jeho pozorování má již dlouhou historii, která sahá zřejmě až do r. 1767. Asociace s azbestem začaly být vnímány až ve 40. letech minulého století, ale průkazné práce byly prezentovány až v 60. letech Wagnerem. Roční incidence maligního mezoteliomu pleury ve světě je v současnosti u žen odhadována na 0,1–0,25/100 000 a u mužů na 1–6,6/100 000. Jeho nárůst je možno celosvětově pozorovat od 60. let 20. století, kdy došlo k rozvoji průmyslu používajícího azbest. Nejčastěji se vyskytuje profesionálně u horníků, zaměstnanců loděnic či továren přímo zpracovávajících azbest. U neprofesionální expozice se jedná o obyvatele bydlicí v blízkosti dolů na azbest či továren zpracovávajících azbest.

V České republice byla v roce 2005 incidence 0,55/100 000. I nadále dochází k dalšímu vzestupu

výskytu, maximum se předpokládá kolem roku 2020 z důvodu latence mezi expozicí azbestu a vznikem maligního mezoteliomu, která činí 20–40 let. Teprve po této době se začne projevovat

příznivý vliv opatření zavedených v sedmdesátých letech regulujících spotřebu a využití azbestu.

Jako nemoc z povolání se maligní mezoteliom pleury hlásí až od r. 1996, dříve se hlásil pod položkou karcinomu plic. V letech 1996–2006 v ČR byl hlášen maligní mezoteliom pleury jako nemoc z povolání u 59 pacientů, což je asi 5 % exponovaných pracovníků. Ročně u nás umírá přes 40 pacientů.

Na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc byl v letech 1990 až 1999 diagnostikován maligní mezoteliom pleury u 28 pacientů, z toho u 15 mužů a 13 žen, průměrná doba přežití od stanovení diagnózy činila 14,2 měsíců, medián přežití byl 11 měsíců. V období let 2000 až 2004 to bylo 30 pacientů, z toho 15 mužů a 15 žen, medián přežití činil 14 měsíců, průměrně pak nemocní přežívali 17,2 měsíce. Od roku 2005 je v I. linii chemoterapie doporučen preparát Alimta (pemetrexed) v kombinaci s cisplatinou. Za tuto dobu byl na naší klinice maligní mezoteliom diagnostikován u 16 pacientů (8 mužů a 8 žen), ve 12 případech se histologicky jednalo o variantu epiteloidní, ve 4 případech o mezoteliom bifázický. Azbestu bylo profesionálně exponováno 8 pacientů. Kombinace cisplatina-pemetrexed byla podána 13 nemocným, carboplatina-pemetrexed jednomu a pemetrexed v monoterapii dvěma pacientům. Parciální regrese bylo dosaženo u 4 nemocných, stabilizace nemoci u 9 nemocných a k progresi došlo u 3 pacientů.



## Zometa v léčbě kostních metastáz u nemocných s karcinomem plic

**Krákorová G.**

Plicní klinika FN Plzeň

Skelet tvoří 15–20 % hmotnosti lidského těla. 4/5 skeletu představuje kost kortikální (kompaktní) a 1/5 kost trámčitá. Struktura kosti je tvořena kostní matrix (kolagen typu I, osteokalcin, osteopontin, kostní sialoprotein) a kostními minerály (vápník, fosfáty, hořčík). U zdravých jedinců se remodelace kosti účastní ve vzájemné spolupráci osteoklastů (odbourávání) s osteoblasty (výstavba). Osteoklasty mají původ z monocytové řadě, vznikají splynutím vícerých buněk a jsou to buňky mnohоядерné. Osteoblasty pocházejí z nediferencované mezenchymové kmenové buňky kostní dřene. Osteoblasty produkují kolagen I. typu, který je základní složkou mezibuněčné kostní hmoty; dále pak i nekolagenní kostní bílkoviny: osteokalcin, osteonektin, proteoglykany a sialoproteiny. Osteocyty jsou buňky zatížené mineralizovanou kostní hmotou.

U nemocných s kostními metastázami dochází k destrukci kosti zvýšenou aktivitou osteoklastů. Osteoklasty produkují enzymy destruuující kostní kolagen. Za stimulaci osteoklastů jsou zodpovědné cytokiny (TNF  $\alpha$  a  $\beta$ , TGF  $\alpha$ , PTHrP – parathormon related peptid; a další: IL-1, totožný s OAF – osteoclast activating factor, IL-6 a rovněž cytokiny způsobující inhibici osteoklastů). (1)

Bisfosfonáty zvyšují stabilitu kostí, především však inhibují aktivitu osteoklastů. Bisfosfonáty starší generace (tzv. non-nitrogenové – etidronát, tiludronát a klodronát) vykazovaly svou funkci především díky zakomponování do ATP, čímž inhibovaly funkci osteoklastů. Díky produkci odlišné ATP mohou přímo indukovat apoptózu (2). Novější bisfosfonáty zasahují do transudace signálů v osteoklastech, esenciálních pro jejich fungování a přežívání. Bisfosfonáty se většinou špatně vstřebávají z GIT, proto je nutné jejich podání i.v.

U karcinomů plic je jediných bisfosfonátem, doporučeným pro léčbu kostních metastáz, dle evidence based medicine, kyselina zolendronová – zolendronát (3). Klinické studie (u více než 1 000 pac.) prokazují snížení kostních příhod u nemocných léčených zolendronátem o 31 % ve srovnání s placebem (4,5). Zolendronát signifikantně oddaluje dobu do manifestace skeletální příhody, snižuje intenzitu bolestí a tím významně zlepšuje kvalitu života. Léčba zolendronátem by měla být zvažována u nemocných s ca plic a kostními meta, ověřených nejen scintigraficky, ale potvrzených cíleným snímkem či CT, na základě celkového stavu a prognózy onemocnění. Zolendronát se podává v obvyklé dávce 4 mg i.v. každé 3–4 týdny. Lze jej podat současně s chemoterapií. U nemocných se sníženou funkcí ledvin je nutné dávky zolendronátu redukovat, vždy zajistit adekvátní hydrataci. U nemocných s glomerulární filtrací pod 30 ml/min. je podání zolendronátu kontraindikováno.

Na plicní klinice FN Plzeň bylo od 01. 1. 2007 do 24. 9. léčeno bisfosfonáty celkem 30 nemocných, průměr dávek na nemocného je 2,4/pac. Efekt léčby bude prezentován formou 3 kazuistik pacientů.

**Literatura:**

1. Klener P, Vorlíček J. et. Al.: Podpůrná léčba v onkologii, Galén, Praha, 1998, 231 s.
2. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist*, 2004, 9, Suppl 4, s. 3–13.
3. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al: Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel, *Annals of Oncol*, September 2007.
4. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial – the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*, 2003, 21, s. 3150–3157.

5. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004, 100, s. 2613–2621.

## Histologické aspekty odlišení epidermoidních a ostatních typů bronchogenního karcinomu

### Mukenšabl P.

Šiklův ústav patologie FN a LF UK Plzeň

**H**istologická a cytologická diagnostika bronchogenního epidermoidního karcinomu se může na první pohled zdát jednoduchá. Jasná diagnóza tohoto typu maligního nádoru plic může být ale velmi obtížná a způsobovat morfoloogům nemalé potíže při jejím stanovení. Na základě studia dlaždicových karcinomů ze sbírek Šiklova ústavu patologie v Plzni a jeho registru nádorů zahrnujících převážně obtížné konzultační onkologické případy demonstrujeme hlavní diagnostické morfologické, elektronmikroskopické a imunohistochemické znaky epidermoidního karcinomu plic. Správná diagnóza dlaždicového plicního karcinomu a jeho odlišení od ostatních typů plicních malignit je rozhodující pro adekvátní onkologickou terapii pacienta. Ve sdělení chceme na diagnosticky obtížnějších případech klinickým lékařům ukázat, že zdánlivě bezproblémová diagnóza bronchogenního epidermoidního karcinomu může být pro patologa někdy obtížná.

## Využití histologických typů NSCLC pro volbu chemoterapie I. a II. linie

**Pešek M.**

Klinika TRN FN Plzeň

**H**istologický typ bronchogenního karcinomu může být vodítkem pro účinnější i méně komplikovanou chemoterapii I. i II. linie.

Nedávné studie Hanny a spol. prokázaly srovnatelnou účinnost pemetrexedu s docetaxelem ve II. linie terapie NSCLC.

Další studie (Scagliotti et al) dokládají delší přežití u nemocných s adenokarcinomy či anaplastickými karcinomy plic léčenými pemetrexedem s cisplatinou ve srovnání s těmi, kteří dostávali kombinaci gemcitabin-cisplatin. Na druhé straně nemocní s epidermoidními karcinomy profitovali lépe z kombinace gemcitabin-cisplatin.

Studie zaměřená na léčbu II. linie monoterapií potvrdila lepší efekt pemetrexedu u nemocných s adenokarcinomy a anaplastickými velkobuněčnými karcinomy, zatímco docetaxel přináší větší benefit přežití u epidermoidních karcinomů. Zatím je v našich podmínkách možno uvedených poznatků využívat při volbě chemoterapie II. linie právě histologický typ NSCLC. V blízké budoucnosti bude třeba projednat v ČOS a se zdravotnickými pojišťovnami možnost diferenciacie chemoterapie dle histologického typu již v první linii. Přesné určení histologického typu hraje dále významnou roli i pro indikaci biologicky cílené léčby inhibitory angiogeneze a zřejmě i pro terapii radiopeptidy.

### Literatura:

- Hanna, N., Shepherd, F.A., Fossella, F.V. et al: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus docetaxel in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy. *JCO*, 22, č. 9, 2004, s. 1589–1597
- Peterson, P., Park, K., Fossella, F. et al: Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, 2, 8, suppl. 4, 2007, P 2–328
- Scagliotti, G.V., Parikh, P., von Pawel, 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. *JCO*, 26, 21, 2008, p. 3543–3551

## Karcinom plic u významných osobností

**Geryk E., Churý Z.**

Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

### Úvod

Před rokem jsme přislíbili, že vydáme pro potřeby zájemců odborné veřejnosti přehled „Osobnosti a nádory“ (ISBN 978-80-90325517). Je neblahou zkušeností, že tisk a následná gratis distribuce téměř dokončené publikace se (zatím) neuskutečnila nejen z důvodů technických, ale zejména finančních. Autoři proto podle dostupných údajů pokračují v doplňování přehledu těch, kteří, z lidských hledisek jsou považováni za osobnosti ve svém oboru, podstupují jako onkologicky nemocní léčbu se všemi obtížemi a úskalími a nezdědka své choroby postupně podléhají. Údaje o jejich předchozím nebo vytrvalém kuřáctví jsou ve spojení s výskytem karcinomů plic dostatečně varující, aby na jejich příkladu uplatňovala dosud asymptomatická populace ve svém životě větší osobní odpovědnost a odhodlání skončit s kouřením.

### Výsledky

Ze životních charakteristik téměř čtyř tisíc osobností bylo vybráno 450 kazuistik u 370 mužů a 80 žen. Z nich bylo 65 (52 m, 13 ž) z ČR, 152 (114 m, 38 ž) z USA, 194 (169 m, 25 ž) z Velké Británie a 39 (35 m, 4 ž) z ostatních zemí. Podle diagnóz se jednalo o 343 nádorů plic (291 m, 52 ž), 69 nádorů hrtanu (62 m, 7 ž) a 38 jiných malignit (30 m, 8 ž). U 450 onkologicky nemocných bylo ověřeno kouření u 290 (230 m, 60 ž) tj. 64,4%, u zbývajících osob nebylo kuřáctví potvrzeno. Z kuřáků bylo léčeno 220 (172 m, 48 ž) na nádory plic, 33 (29 m, 4 ž) na nádory hrtanu a 37 (29 m, 8 ž) na jiný nádor. Průměrný věk nemocných s nádory plic a hrtanu činil v ČR 63,4 let, v USA 64 let, z V. Británie 67,4 let a z ostatních zemí 65,2 let.

I když uvedené počty jsou výsledkem selekce za dlouhé období, jejich doplnění životními údaji a dožitým věkem, respektive předčasným úmrtím, evokuje v konkrétních případech zamyšlení nad vlastním přístupem k riziku jakékoliv nádorové diagnózy z pozice vlastního kouření a opatření společnosti k radikálnímu snížení vysoké spotřeby cigaret. V prezentaci budou uvedeny příklady řady kuřáků, kterým nádor plic předčasně ukončil jejich mimořádné působení.

Z ČR např. J. Adamíra (67), E. Cupák (64), P. Čepek (54), R. Deyl (55), E. Frynta (52), V. Galatíková (70), P. Haničinec (77), I. Kačírková (60), B. Martinů (69), M. Munclinger (63), B. Rössner (55), J. Teplý (77), J. Vinklář (77), J. Voskovec (76).

Z USA např. L. Bernstein (72), G. Cooper (60), B. Crosby (61), S. Davis Jr. (65), W. E. Disney (65), M. Fariña (56), U.S. Grant (63), J. F. „Buster“ Keaton (71), S. McQueen (50), T. Spencer (67).

Z V. Británie např. princ A. Connaught (55), král Edward VIII. z Windsoru (78), G. Harrison (58), G. Chapman (48), princezna Margaret (72), R. „Boby“ Moore (52), J. Player (45).

Z ostatních zemí např. G. Bécaud (74), J. Brel (49), V. Mercouri (69), V. Müller (60), J. Prévert (77), G. Puccini (66), I. Rugova (62), D. D. Šostakovič (69), A. A. Tarkovskij (54), A. T. Tvardovskij (61).

### Závěr

Recentní data za rok 2005 uvádí, že z každého tisíce obyvatel ČR bylo 7 nově zjištěných nádorů a každý den průměrně přibývalo 196 nově nemocných, odhadujících čas, který jim nádor vyměřoval do konce života. Z každého tisíce obyvatel připadla 3 úmrtí na nádor s denním průměrem 77 zemřelých. Zatímco v roce 1989 bylo u 100 tis. obyvatel evidováno 1 408 žijících případů nádorů u mužů a 1 941 u žen, v roce 2005 již 3 785 u mužů a 5 192

u žen. Přehled vývoje prevalence 27 diagnóz včetně karcinomů hrtanu, průdušnice a plic podle krajů a předpoklad trendů do roku 2015 uvádí aktuální publikace (Konečný kol. 2008). Z těchto a dalších důvodů je omezení rizikového jednání, uplatnění kolektivní prevence a nalezení účinných léků proti nádorům u stárnoucí a sociálně ohrožené populace stejně urgentní a obtížné jako úsilí o stanovení energetické hodnoty vakua, kterým se věda seriózně zabývá.

Uvedené počty a nádory u osobností by měly podpořit snahu o zachování vlastního zdraví, abychom někdy při vlastním onemocnění nemuseli ústy Shakespearova Julia Caesara litovat: „Kéž bychom mohli listovat v knize času a vrátit se zpět.“

### **Literatura**

Konečný, M. kol.: Prevalence nádorů v České republice 1989-2005-2015. PřF MU Brno, 2008, 64 s. ISBN 978-80-903255-2-4.

## Motor neuron disease jako vzácný paraneoplastický projev neuroendokrinního tumoru nejspíše primárně plicního původu

**Černovská M., Vašáková M.**

Pneumologická klinika 1. LF UK FTN

**55**letá pacientka přijata na naše pracoviště pro histologicky verifikovanou metastázu níže diferencovaného neuroendokrinního karcinomu z exstirpované supraklavikulární uzliny při nejasné lokalizaci primárního tumoru. Etiologicky dle CT vyšetření hrudníku suspekce na primární bronchogenní karcinom.

V posledních pěti měsících nemocná vyšetřována pro progredující dysfagické obtíže, celkovou slabost a kachektizaci. Kompletní gastroenterologické, neurologické, gynekologické, laboratorní a RTG vyšetření hrudníku bez objasnění uvedených obtíží. Vzhledem k mentálním změnám doplněno psychiatrické vyšetření se závěrem apaticko-hypobulický syndrom bez prokázané organické příčiny. Pacientka dále léčena na psychiatrii, kde však dochází k progresi kachektizace, apatie a navíc se nově objevuje diplopie a paréza n. VI. vlevo. CT mozku bez patologických změn. Pacientka dále zůstává v péči psychiatra a je léčena jako možná mentální anorexie psychofarmakologickými postupy a sérií elektrokonvulzí. Léčba však bez efektu. Nemocná prakticky přestává přijímat potravu, objevuje se zvracení a dochází k opakovaným aspiracím žaludečního obsahu. Zavedena tracheostomie, PEG. CT hrudníku s nálezem rozsáhlé oboustranné mediastinální a hilové lymfadenopatie, v S4 pravého drobné ložisko nevylučující primární bronchogenní karcinom. Bronchoskopicky opakovaně endobronchiálně bez přímých známek tumoru, cytologie a histologie bez nálezu onkologických elementů. Pro prohlubující se neurologickou symptomatologii doplněno NMR mozku s nálezem naznačené demyelinizace pyramidových traktů, která se objevuje u pacientů s ALS. Kontrolní neurologické vyšetření přehodnocuje dosavadní diagnózu mentální anorexie a nález s přihlédnutím k dosavadním vyšetřením uzavírá jako motor neuron disease/ atypická forma ALS v rámci paraneoplastického syndromu. Na základě onkologického konzilia pacientka indikována k chemoterapii, která však po prvním cyklu vzhledem k progresi celkového stavu byla ukončena, a další léčba symptomatická.

## Neuroendokrinní tumor plic • Pulmonary neuroendocrine tumour

**Horváth T. A.<sup>1,2,3</sup>, Sobotka M.<sup>3</sup>, Mitáš L.<sup>3</sup>, Bartoňková H.<sup>2</sup>, Číhalová M.<sup>3</sup>, Moulis M.<sup>3</sup>, Garajová B.<sup>3</sup>, Ivčič J.<sup>3</sup>, Lakomý R.<sup>2</sup>, Starý K.<sup>3\*</sup>, Špelda S.<sup>2</sup>, Hanke I.<sup>3</sup>, Vomela J.<sup>3</sup>, Horváthová M. D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Časná diagnostika CBC

<sup>2</sup>Masarykův onkologický ústav Brno

<sup>3</sup>Masarykova univerzita Brno: Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Bohunice, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Bohunice,

\*Endokrinologická ambulance III. IG EK, Ústav patologické anatomie FN Bohunice, Brno

## Úvod

Nečetné plicní neuroendokrinní tumory (PNET) představují morfologicky pestrá a biologicky málo zmapovanou skupinu široké škály chování.

## Materiál a metody

Retrospektivní pohled do dokumentace nemocných, u nichž byla v pětiletém období 2003–2007 na Chirurgické klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity ve Fakultní nemocnici v Brně-Bohunicích provedena klasická otevřená anebo VATS operace plic pro nádor. Histologická diagnóza byla stanovena z 10 % formalínem fixovaného materiálu vloženého do parafinových bloků. Histopatologická diagnostika čerpá z hematoxylinových-eozinových preparátů, doplněných imunohistochemickými postupy TTF1, CK7,CK20, SNPTF,CD56, AE1/3 a ki67.

## Výsledky

V souboru operovaných osob (n = 253) prokázala histopatologie PNET u celkem 23 jedinců (11 mužů a 12 žen), tj. u 9,1 % z celkového počtu pacientů v této distribuci histologických typů: 34 %, tj. osm typických karcinoidů (TCAL), 13 %, tj. tři atypické karcinoidy (ACAL), 22 %, tj. pět (!) malobuněčných karcinomů (SCLC) a 31 %, tj. sedm neuroendokrinních velkobuněčných karcinomů (LCNEC). Provedli jsme 13 lobektomií, 3 pneumonektomie, 3 bilobektomie, 1 klínovitou resekci, 3 explorativní torakotomie. V globálním pohledu žije 17 pacientů (9 žen a 8 mužů), 6 pacientů zemřelo. V kompletní remisi je 11 osob, 1 v parciální remisi, 2 ve stadiu stabilizované nemoci a 3 s progresujícím onemocněním. Na progresi základního onemocnění (PD) zemřeli čtyři ze šesti zemřelých (2 SCLC, 2 LCNEC), jeden na aspergilovou infekci po agresivní chemoterapii ACAL a jeden na centrální mozkovou příhodu (CMP) v pooperačním období.

Z partikulárního rozboru plyne: Nejčetnější část souboru představuje 8 operovaných pro TCAL. Sedm z nich žije v kompletní remisi (CR), jeden 73letý muž zemřel na CMP. ACAL jsme zjistili pouze u 3 osob. Dvě žijí – jedna s CR 37m po exploraci s následnou kurativní RT 72Gy, druhá 23m se SD po adjuvantní radioterapii a chemoterapii. Příčinou smrti třetí z nich byla generalizovaná mykóza. Diagnóza LCNEC zahrnuje skupinu 7 osob. Dvě zemřely na PD 3m a 13m po operaci, jedna žije 22m s PD, jedna žije 13m se stabilizovanou nemocí (SD), další žije 10m v parciální remisi (PR). Pouze dvě osoby z LCNEC skupiny 10m a 31m po operaci jsou v CR. Kohortu 5 chirurgických SCLC reprezentují 2 zemřelí (8m a 11m po operaci), jedna pacientka 20m po operaci je ve stadiu SD a 2 pacienti 46m a 48m po operaci jsou v kompletní remisi (!). Viz TAB 1.



TAB1 PNET8th

ROK	PT KOD	OPER	HISTOL	KLASIF • COM	STAV 200804
2003	1/1 M46	LE	TCAL	pT1N0M0	CR56m
	2/2 M42	EXP	ACAL	pT2N0M0	†PD20mB440
	3/3 F54	LE	TCAL	pT1N0M0	CR52m
2004	1/4 F44	PNE	SCLC	pPT2N2M0 R1	†PD8m
	2/5 F43	LE	LCNEC	pT2N0M1 C348	†3m C793 RT
	3/6 M40	LE	SCLC	pT2N0M0	CR46 adj4CT
	4/7 M33	BiLE	SCLC	pT2N0M0	CR44
	5/8 M46	LE	SCLC	pT1N1M0	†PD11m
	6/9 F79	LE	LCNEC	ypTxNxM0	†PD3m
2005	1/10 M50	LE	TCAL	pT1N0M0 J940	CR32m
	2/12 F52	PNE	TCAL	pT1N0M0 J869	CR30m
	3/12 F59	EXP	ACAL	pT4N1M0	CR34m RT
	4/13 M72	BiLE	TCAL	pT2N0M0	CR31
	5/14 F46	RC	TCAL	pT1NxM0	PD32m
	6/15 F47	LE	LCNEC	pT2N0M0	CR31m 1.C541
2006	1/16 F42	LE	LCNEC	pT1N1M0	PD22m C50sy
	2/17 F39	PNE	SCLC	ypT1N0M0	SD18m C795
	3/18 F43	LE	ACAL	pT1N1M0	SD23m RTCT
2007	1/19 M43	LE	LCNEC	pT4N2M0 C348	PD13m C343
	2/20 M37	EXP	LCNEC	pT4N2M0	PR10m RTCTRTCTRT
	3/21 F51	LE	LCNEC	pT2N0M0	SD10m C793op
	4/22 M34	BiLE	TCAL	pT2n0m0 J869	†1m I618
	5/23 M61	LE	TCAL	pT1N0M0	CR8m

### Další zkratky a vysvětlivky v TAB1.

biLE – bilobektomie. COM – důležité komorbidity. EXP – explorativní torakotomie. F – žena KOD – pohlaví pacienta + číselná složka kódu představující rok narození. LE – lobektomie. M – muž. PNE – pneumonektomie. PT 1/1 až 5/23 – pacient, včetně pořadí ve studii. RC – klínovitá resekcce plic.

### Diskuse

Společný postup s unifikací charakteristik pacientů a diagnostických metod, s jasně definovanými atributy léčby a vybranými doplňkovými údaji zajistí akceleraci poznání a pomůže zlepšovat výsledky léčby osob postižených PNET.

### Závěr

V roce 2008 je pouhých 40 % pacientů operovaných v letech 2003–2007 pro PNET

v kompletní remisi. Podle očekávání žijí především nemocní po operaci pro typický karcinoid. Navzdory statistikám dva z pěti nemocných operovaných pro malobuněčný karcinom plic přežívají čtvrtý rok bez známek onemocnění. Plicní neuroendokrinní tumory se podílí necelou desetinou na chirurgickém materiálu vybraného pětiletého období. Tvoří méně než pět procent našeho dispenzáře. Všechny tyto skutečnosti společně s poznatky shromážděnými retrospektivním hodnocením dokumentace podporují optimální formu výzkumu i léčby: multiinstitucionální spolupráce ©20080928TAH.

## Pneumochirurgie v řešení karcinomu kolorekta

**Sobotka M.<sup>1</sup>, Horváth T.<sup>1,3,5</sup>, Mitáš L.<sup>1</sup>, Bartoňková H.<sup>4</sup>, Číhalová M.<sup>2</sup>,  
Garajová B.<sup>1</sup>, Kocák I.<sup>3</sup>, Kocáková I.<sup>3</sup>, Špelda S.<sup>3</sup>, Vomela J.<sup>1</sup>, Horváthová M.<sup>5</sup>**

Masarykova univerzita Brno

<sup>1</sup> Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

<sup>2</sup> Ústav patologické anatomie Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Masarykův onkologický ústav Brno

<sup>3</sup> Klinika komplexní onkologické péče

<sup>4</sup> Radiologické oddělení

CBC Brno

<sup>5</sup> Časná diagnostika

**C**íl: Studium chirurgicky řešitelného postižení plic u nemocných po operaci pro rakovinu kolorekta.

Materiál a metody: Retrospektivní rozbor dokumentace 14 pacientů (8 mužů a 6 žen) s resekci plic pro solitární plicní opacitu v období 2003–2007 ze souboru 835 osob dispenzarizovaných po operaci adenokarcinomu kolorekta v letech 1996–2007. Bylo provedeno 6 lobektomií, 2 bilobektomie, 4 segmentektomie a 2 klínovité resekce. Kritéria ESTS pro kompletní resekci plic splňuje devět operací (65 %), jejichž součástí byla i lalokově specifická lymfadenektomie. Biologický materiál byl fixován 10% formolem a zalit do parafínu. Hematoxylin-eosinové barvení bylo podle potřeby doplněno imunohistochemickým stanovením CK7, CK20 a TTF1.

Výsledky: Plicní metastázy karcinomu kolorekta byly nalezeny u 10 operovaných osob. Jedna z nich (10 %) měla zároveň metastatické postižení interlobárních mízních uzlin. U dvou pacientů byl nalezen metachronní primární adenokarcinom plic, v jednom případě (50 %) s metastazováním do hilových lymfatických uzlin. U dalších dvou nemocných byl histologicky prokázán chondrohamartom.

Závěr: Solitární plicní opacita u pacienta po operaci zhoubného tumoru kolorekta může být metastázou (10 ze 14), ale může být i primárním postižením plíce (4 ze 14), a to nejenom maligním (2), ale též benigním (2). Plicní léze u pacienta po operaci adenokarcinomu kolorekta nemusí znamenat inkurabilitu. Kurativní potenciál má pouze kompletní resekce. Spojení plicní resekce pro malignitu skutečného nebo předpokládaného kolorektálního origa se spádovou lymfadenektomií se jeví jako žádoucí.

## Acute toxicities followed by management of locally advanced non-small cell lung cancer – TGF-B1 as a predictor

Stejskal J.<sup>1,2</sup>, Kubecová M.<sup>1</sup>, Dvořáková D.<sup>2</sup>, Ulrych V.<sup>2</sup>, Kolářová I.<sup>2</sup>, Vaňásek J.<sup>2</sup>, Kheck M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology University Hospital Prague

<sup>2</sup> Department of Radiation Oncology Regional Hospital Pardubice

<sup>3</sup> Department of Pathology Regional Hospital Jihlava

### Background and purpose

Regionally advanced non-small cell lung cancer represents a disease with an extremely poor prognosis. Radiochemotherapy is an effective treatment for locally advanced NSCLC. This management can be limited by acute and late toxicities, especially esophagitis and pneumonitis. Transforming growth factor beta 1 (TGF-B1) could be used to predict patients at risk for the development of radiation pneumonitis.

### Patients and methods

Between 2000 and 2005, a total of 30 patients with locally advanced non-small cell lung cancer stage IIIA and IIIB were treated. Neoadjuvant (4 cycles) and concurrent (2 cycles) radiochemotherapy consisted of paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion and cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion was administered every 3 weeks in group A (n=15) and group B (n=15). During concurrent radiochemotherapy was administered amifostine i.v. infusion 500 mg daily only in group A. All patients were treated using 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) with planning doses to the ICRU reference point ranging from 63.8 to 72.8 Gy. All patients were assessed at each follow-up visit for signs and symptoms of pneumonitis according to Common Toxicity Criteria, version 2.0. Changes in plasma TGF-B1 levels were obtained before CT, before RT, in the middle of course RT, and after RT.

### Results

Radiation pneumonitis grade 1/2 occurred in 10 patients in group A vs 6 patients in group B. Radiation pneumonitis grade 3/4 occurred in 5 patients in group A vs 9 patients in group B. Plasma level TGF-B1 were statistically significant elevated (p=0.001) in the middle of course RT in group A (14.9 ng/ml) vs group B (31.3 ng/ml), respectively. Mean gross tumor volume (GTV) and planning target volume 2 (PTV2) were 166.13 cm<sup>3</sup> (63.40-284.26) and 283.6 cm<sup>3</sup> (183.2-366.4), respectively. Median 3D-CRT dose was 67.4 Gy (63.8-72.8 Gy).

### Conclusions

The incidence of radiation pneumonitis was lower for patients receiving amifostine than for patients receiving radiochemotherapy alone. These results suggest that plasma TGF-B1 levels during treatment may be useful to determine which patients are at high risk of developing radiation pneumonitis.

## Amifostine as a radioprotector in the management of advanced non-small cell lung cancer – histopathological features

Stejskal J.<sup>1,3</sup>, Lemež P.<sup>2</sup>, Kubecová M.<sup>3</sup>, Dvořáková D.<sup>1</sup>, Ulrych V.<sup>1</sup>, Kolářová I.<sup>1</sup>, Vaňásek J.<sup>1</sup>, Kheck M.<sup>4</sup>, Svoboda V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology Regional Hospital Pardubice, Czech Rep.

<sup>2</sup> Department of Hematology New Cross Hospital Wolverhampton, England

<sup>3</sup> Department of Radiation Oncology University Hospital Prague, Czech Rep.

<sup>4</sup> Department of Radiation Oncology Regional Hospital Jihlava, Czech Rep.

<sup>5</sup> Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital Hradec Králové, Czech Rep.

### Background and purpose

Locally advanced, surgically unresectable non-small cell lung cancer represents a disease with an extremely poor prognosis. External-beam irradiation to the primary tumor and regional lymphatics is generally accepted as standard therapy. The use of more aggressive radiation regimens included dose escalation and the addition of cytotoxic chemotherapy to radiotherapy have yielded conflicting results. This management can be limited by acute and late toxicities, especially pneumonitis and esophagitis. Radioprotector – amifostine could reduce the incidence of radio-chemotherapy-induced acute and late toxicities.

### Patients and methods

Between 2000 and 2005, a total of 30 patients with locally advanced non-small cell lung cancer stage IIIA and IIIB were treated. After registration, patients were randomized to treatment with neoadjuvant chemotherapy (4 cycles) followed by concurrent radiochemotherapy (2 cycles) plus amifostine i.v. infusion 500 mg daily – group A (n=15) or neoadjuvant chemotherapy (4 cycles) and concurrent radiochemotherapy (2 cycles) alone – group B (n=15). Both neoadjuvant and concurrent chemotherapy consisted of paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion day 1 and cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion day 1 (during with concurrent radiochemotherapy day 2), administered every 3 weeks. All patients were treated using 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) with planning doses to the ICRU reference point ranging from 63.8 to 72.8 Gy. All patients were assessed at each follow-up visit for signs and symptoms of radiation pneumonitis and acute esophagitis according to Common Toxicity Criteria, version 2.0. Histopathologic evaluation was made after necropsy. Lung tissue had been sampled from two different sites. In both patient groups, the first sample came from the area of PTV 2 (Amax, Bmax) while the second sample was taken from the intact lung outside the PTV 1 (Aref, Bref). Biopsy material had been fixed in 10% formalin and processed in paraffin. Hematoxylin and eosin-stained, van Gieson-stained, Masson-trichrome-stained and Weigert's resorcin fuchsin-stained slides were reviewed with light microscopy.

### Results

All patients received four cycles of neoadjuvant chemotherapy and received at least one cycle of concurrent radiochemotherapy. The median of gross tumor mass was 166.13 cm<sup>3</sup> (range 63.40 – 284.26) at the beginning radiochemotherapy. The median 3D-CRT dose was 67.4 Gy (63.8 – 72.8 Gy). Acute esophagitis grade 3 occurred in 3 patients in group A vs 8 patients in group B. Radiation pneumonitis grade 1/2 occurred in 10 patients in group A vs 6 patients in group B. Radiation pneumonitis grade 3/4 occurred in 5 patients in group A vs 9 patients in group B. Histological examination of lung tissue showed major differences between groups A and B in terms of the thickening of the alveolocapillary space. The medi-

an thickness of the alveolocapillary space was 8.8  $\mu\text{m}$  (range 2.1 – 11.2) and 3.1  $\mu\text{m}$  (range 0.9 – 4.2) for the Amax and Aref samples compared to 49.8  $\mu\text{m}$  (range 10.2 – 71.4) and 2.7  $\mu\text{m}$  (range 1.1 – 3.8) for the Bmax and Bref samples, respectively. The difference between Amax and Bmax samples was statistically significant ( $p = 0.0001$ ).

### Conclusions

The incidence of radiation pneumonitis and acute esophagitis was lower for patients receiving amifostine than for patients receiving radiochemotherapy alone. Significant differences of the thickness of alveolocapillary space may represent the effect of amifostine as a protector of the alveolocapillary integrity.

### References

- 1/ ANSCHER, MS., KONG, F-M., ANDREWS, K., et al., Plasma transforming growth factor Beta1 as a predictor of radiation pneumonitis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41, p. 1029-1036
- 2/ ANTONADOU, D., PETRIDIS, A., SYNODINOU, M., et al., Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer, *Semin Oncol*, 2003, 30, 6, Supp 18, p. 2-9
- 3/ DeJAEGER, K., SEPPENWOOLDE, Y., KAMPINGA, HH., et al., Significance of plasma transforming growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58, 5, p. 1378-1387
- 4/ KOMAKI, R., LEE, JS., MILAS, L., et al., Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: Report of a randomized comparative trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58, 5, p. 1369-1377
- 5/ NOVAKOVA-JIRESOVA, A., Van Gameren, MM., Coppes, RP., et al., Transforming growth factor- $\beta$  plasma dynamics and post-irradiation lung injury in lung cancer patients, *Radiother Oncol*, 2004, 71, 2, p. 183-189
- 6/ ÖSTERREICHER, J., PEJCHAL, J., ŠKOPEK, J., et al., Role of type II pneumocytes in pathogenesis of radiation pneumonitis: dose response of radiation-induced lung changes in the transient high vascular permeability period, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2004, 56, 3, p. 181-187
- 7/ STEJSKAL, J., KUBECOVÁ, M., DVOŘÁKOVÁ, D., et al., Acute toxicities followed by management of locally advanced non-small cell lung cancer – TGF-B1 as a predictor and role of amifostine, *Journal of Thoracic Oncology*, 2008, 3, 4, p. S75
- 8/ Throuvalas, N., Antonadou, D., Petridis, A., et al., Reduction of Toxicities Associated with Radiochemotherapy in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using Amifostine, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54, 2, p. 106-107
- 9/ TRAVIS, EL., PARKINS, CS., HOLMES, SJ., et al., WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of X rays, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10, p. 243-251
- 10/ ZATLOUKAL, P., PETRUZELKA, L., ZEMANOVA, 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, p. 87-98

## Expresse metaloproteináz (MMP7) a jejich inhibitorů (TIMP1) v plicní tkáni NSCLC vs. plicní tkáni s benigním onemocněním

Šafránek J.<sup>1</sup>, Třeška V.<sup>1</sup>, Holubec L.<sup>2</sup>, Pešta M.<sup>2</sup>, Topolčan O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chirurgická klinika FN Plzeň

<sup>2</sup> Centrální izotopová laboratoř FN Plzeň

**Úvod:** Metaloproteinázy (MMP7) hrají důležitou roli v procesu degradace extracelulární matrix a basální membrány ve vztahu k nádorové invazivitě. TIMP1 reguluje aktivitu MMP7, funguje jako inhibitor apoptózy.

Cíl studie: Posouzení vztahu exprese mRNA MMP-7 a TIMP-1 ve tkáňových vzorcích nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Srovnání exprese ve vzorku karcinomu a okolní nenádorové plicní tkáni u stejného pacienta. Dále srovnání těchto a expresí jiných pacientů s benigním plicním onemocněním.

**Metodika:** Izolace mRNA metodou RT real-time RT PCR ze tkáně operovaných nemocných. Normalizace absolutních hodnot exprese poměrem k expresi housekeeping genu GAPDH.

**Výsledky:** Soubor pacientů činil 91 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) operovaných v letech 2005–2007. Benigní skupinu tvořilo 12 pacientů operovaných pro bulózní emfyzém, resp. intersticiální plicní proces.

Prokázali jsme statisticky signifikantně vyšší expresi mRNA MMP7 a TIMP1 v nádorové tkáni NSCLC celkově (Wilcoxon Two-Sample Test, p-value 0,0002, resp. 0,0099) i samostatně v histologických podskupinách – epidermoidní (p-value 0,0198, resp. 0,0366) a adenokarcinom (0,0023, resp. 0,0120) oproti kontrolní tkáni nenádorové plicní tkáni u stejných pacientů. Neproklázali jsme vztah mezi se stadiem onemocnění Ia vs. Ib-IIIb.

Prokázali jsme i signifikantně vyšší expresi mRNA MMP7 v nádorové tkáni oproti plicní tkáni nemocných s benigním onemocněním (p-value 0,0147). Naopak rozdíl v expresi TIMP1 ve tkáni nádoru a benigní plicní tkáni nebyl prokázán (0,8818).

**Závěry:** Konstatujeme tak významnou roli metaloproteináz (MMP7) působících především v nádorové tkáni, potvrzující jejich univerzální buněčnědestrukční funkci ve tkáni NSCLC. Naopak TIMP1 lze vysledovat s obdobnou expresí jak ve tkáni karcinomu, tak tkáni benigní. To potvrzuje jejich inhibiční funkci v benigní tkáni, která ustupuje, pokud je přilehlá plicní tkán postížena karcinomem, zde dochází též k zvýšení exprese.

Tato studie byla podpořena grantem IGA MZ CR NR 9343-3

## Naše zkušenosti s endobronchiální ultrasonografií v diagnostice a stagingu nitrohručních nádorů

Vašáková M.<sup>1</sup>, Lefnerová Š.<sup>1</sup>, Tyll T.<sup>2</sup>, Girsá D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pneumologická klinika 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou

<sup>2</sup>Klinika anesteziologie a resuscitace 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou

<sup>3</sup>Radiodiagnostické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice s poliklinikou

**Úvod:** Endobronchiální ultrasonografie (EBUS) pozvolna získává své nezastupitelné místo v diagnostice a stagingu nádorů plic a mediastina a uzlinových syndromů mezihrudí. Je to metoda, která vyžaduje kvalitní vyškolení již zkušeného bronchoskopisty a spolupráci s anesteziologem a pokud možno i zkušeným radiodiagnostikem, alespoň v počátečních fázích získávání zkušeností s ultrazvukovým obrazem nitrohručních orgánů a patologických stavů.

**Cíl sdělení:** Cílem našeho sdělení je podělit se o naše zkušenosti s touto vyšetřovací metodou a naším názorem na její místo v diagnostice patologických stavů v plicích a mezihrudí.

**Materiál a metody:** Od ledna do září roku 2008 bylo na našem pracovišti touto metodou vyšetřeno celkem 27 pacientů, a to 12 mužů a 15 žen v průměrném věku 59 let. 15 pacientů bylo vyšetřeno pro podezření na bronchogenní karcinom, který nebyl ověřen předchozí bronchoskopií v lokální anestezii, většinou z důvodu negativního endobronchiálního nálezu s dominující mediastinální a hilovou adenopatií a zároveň z důvodu stagingu, 10 pacientů bylo vyšetřeno z indikace mediastinální a hilové adenopatie někdy v kombinaci s plicními infiltráty a hlavní diferenciální diagnostické rozvahy mezi sarkoidózou a lymfomem. Dva pacienti, kteří měli v anamnéze v předchorobí maligní nádor gastrointestinálního traktu, byli indikováni k vyšetření pro podezření na metastatické postižení mediastinálních uzlin. Všichni tito pacienti měli vyjádřenu suspekci na výše uvedené diagnózy při výpočetní tomografii (CT) hrudníku.

Vyšetření bylo prováděno vždy v celkové intravenózní anestezii při zajištění dýchacích cest intubací rigidním bronchoskopem (Storz) a při tryskové ventilaci. Vždy byly provedeny cílené odběry z předpokládaného místa plicního nálezu, aspirát a transbronchiální biopsie (TBB), popřípadě excize v případě vizualizovatelné slizniční léze, poté punkce uzlin či tumoru po lokalizaci EBUS, punkce obyčejnou bronchoskopickou flexibilní jehlou naslepo a pak ještě punkce subkarinálního prostoru rigidní jehlou. Cca ve třetině případů byl přítomen radiodiagnostik se zkušeností s ultrasonografií hrudníku. K vyšetření EBUS byl použit přístroj fy Olympus a jednorázové jehly fy Olympus určené pro tento výkon. Materiál byl zhodnocen cytologem, v případě TBB a excizí histopatologem a cytologem. Výkon proběhl vždy bez komplikací, pacienti byli odpoledne po výkonu kontrolováni anesteziologem a poté většinou propouštěni domů, pokud nenásledoval další vyšetřovací program. Třikrát pak následovala videothoraskopie k ověření buď nevýtěžného, nebo benigního (bb. uzliny) nálezu získaného punkcí uzlin i histologicky.

**Výsledky:** Ve skupině bronchogenního karcinomu byl punkcí pod kontrolou EBUS zachycen nádor nebo nádorové postižení uzliny u 8 pacientů (53,3 %). Shoda nálezu s punkcí subkarinálního prostoru rigidní jehlou byla v 5 případech, ve 3 zbylých rigidní punkce kariny neprokázala bb. uzliny ani bb. nádoru. Ve 2 případech (13,3 %) nebyla potvrzena EBUS punkcí propagace karcinomu do uzlin, byly zachyceny normální buňky uzliny a nádor nebyl vizualizovatelný ani centrálně, v těchto případech pak rigidní punkce subkarinálního prostoru také neprokázala nádorové buňky ani buňky uzliny a nádor byl potvrzen u jednoho z těchto pacientů TBB a v druhém případě zůstal neověřen. Jedenkrát byl EBUS punkcí prokázán



amorfni materiál při v.s. komplikované cystě mezihrudí a shodný materiál byl získán i rigidní punkcí a následně provedenou esophageální endosonografií (EUS). Pouze 4 EBUS punkce (26,6 %) byly nevytěžné, jedenkrát pro technickou poruchu jehly a 3x byla získána pouze tkáňová drť. V případě technické závady EBUS jehly bylo nádorové postižení uzlin potvrzeno rigidní punkcí subkarinálního prostoru, v případě punkce nevytěžné byl nádor potvrzen 1x rigidní punkcí subkarinálního prostoru, 2x byly rigidní punkcí prokázány bb. nádorem nepostižené uzliny a pacienti byli indikováni k operaci a 1x byla rigidní jehlou prokázána metastáza adenokarcinomu do uzliny.

Ve skupině pacientů s dominující mediastinální a hilovou adenopatií s nebo bez plicních infiltrátů byly zachyceny bb. normální uzliny EBUS punkcí ve 3 případech, z toho 1x byla normální uzlina zachycena i rigidní punkcí. U těchto pacientů pak byla ve 2 případech potvrzena sarkoidóza ze současné TBB a v jednom případě nález uzavřen s ohledem na klinický průběh jako pneumonií indukovaná aktivace uzlin. Jedenkrát byla EBUS punkcí diagnostikována překvapivě metastáza do té doby nedetekovaného mimoplicního nádoru do mediastinálních uzlin, rigidní punkcí nález zachycen nebyl. Uzlina nebyla EBUS punkcí zachycena 6x, z toho byly rigidní punkcí zachyceny buňky normální uzliny v 5 případech. TBB pak prokázala sarkoidózu v případě pacienta s nezachycenou uzlinou jak EBUS, tak rigidní punkcí, v ostatních 5 případech, kdy byla zachycena normální uzlina rigidní punkcí, byl jedenkrát nález ověřen histologicky z videoasistované thorakoskopie (VATS) jako antigeně stimulovaná uzlina a 4x byl hodnocen dle klinického průběhu jako adenopatie indukovaná infekčně, pozvolna regredující. Celková výtěžnost EBUS punkce v této skupině tedy byla pouze 40 % (3x normální uzlina, 1x meta postižení uzliny) a výtěžnost rigidní punkce 60 % (zachyceny bb. normální uzliny). Výtěžnost kombinace obou punkčních metod pak byla dohromady 70 %.

V případě podezření na meta proces při extrathorakálním plicním nádoru v anamnéze nebyly uzliny EBUSem jednoznačně detekovatelné ani nebyly zachyceny EBUS punkcí, v jednom z těchto případů současná rigidní punkce zachytila bb. normální uzliny a 1x byla negativní. Histologicky v obou případech z VATS byl potvrzen nález benigní, v jednom případně sarkoidní granulom uzliny a v druhém případě normální uzliny.

Co se týče punkce flexibilní jehlou naslepo pouze v případě jednoho pacienta ve skupině suspekce na bronchogenní karcinom potvrdila bb. adenokarcinomu a jedenkrát ve skupině adenopatií a plicních infiltrátů zachytila normální buňky uzliny, ve všech ostatních případech byla nevytěžná.

**Závěr:** EBUS diagnostika a staging v případě intrathorakálních patologických stavů se nám osvědčila hlavně ve skupině pacientů s podezřením na bronchogenní karcinom, který nebyl ověřen standardní flexibilní bronchoskopií. Nejvýtěžnější stran diagnostického či stagingového záchytu maligních buněk však byla kombinace EBUS a rigidní punkce spolu s TBB z plicního nádoru. Ve skupině pacientů s obrazem mediastinální adenopatie s případnou plicní infiltrací s podezřením na nitrohruďní sarkoidózu se ukázala být suverénně lepší diagnostickou metodou TBB. V případě záchytu normálních buněk uzliny při adenopatiích indukovaných záněty byla větší výtěžnost opět při kombinaci EBUS a rigidní punkce uzlin. Zárok byl pro všechny pacienty bezpečný, nezaznamenali jsme žádnou celkovou ani lokální komplikaci.

## První zkušenosti s využitím KLS Martin Nd:YAG laseru MY 40 1.3 v plicní chirurgii

**Vodička J., Špidlen V., Klečka J., Šimánek V., Šafránek J.**

Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

**Úvod:** Nd:YAG laser MY 40 1.3 byl speciálně vyvinut pro resekční léčbu plicních nádorů. Principem metody je absorpce světelné energie tkání a její přeměna v teplo. Používá paprsek vlnové délky 1 318 nm o výkonu 40 W, který proniká i přes tekutá prostředí do hloubky až 6 mm, a jeho hemostatický účinek je podstatně větší než u jiných modelů (uzávěr tepen do průměru 2 mm, žil do průměru 3 mm). Aplikace laserového paprsku na plicní tkáň je kontinuální a nekontaktní. Významnou roli v konečném efektu laseru hrají tkáňové determinanty, v tomto případě plicní tkáň, kterými je její nízká hustota (0,15 g/cm<sup>3</sup>), 80 % obsah vody a silná smršťovací kapacita daná obsahem vzduchu v alveolech.

**Cíl:** Analýza prvních zkušeností s využitím tohoto přístroje při chirurgické léčbě primárních a sekundárních nádorů plic.

**Metodika:** V prvním pololetí roku 2008 bylo na pracovišti autorů operováno 8 mužů a 6 žen, průměrného věku 61,4 roku. V 11 případech se jednalo o metastázy jiných maligních nádorů do plic, ve dvou o primární plicní karcinom a v jednom o benigní chondrohamartom. Sekundární plicní nádory byly u 7 operovaných vícečetné v různých lalocích jednoho či obou plicních křídel, u 4 pacientů pak solitární. Osmkrát se jednalo o metastázy kolo-rektálního karcinomu, dvakrát osteosarkomu a jedenkrát karcinomu prsu. Operační výkony byly vždy prováděny v celkové anestézii za selektivní plicní ventilace cestou posterolaterální torakotomie.

**Výsledky:** U všech 11 pacientů s plicními metastázami byly tyto radikálně odstraněny parenchym šetřící laserovou metastazektomií, u třech nemocných s primárním plicním karcinodem, resp. chondrohamartomem, byl laser použit k jejich limitované resekci pro účely peroperační biopsie. Perioperační morbidita a mortalita byla nulová, v pooperačním období nebyl ani u jednoho operovaného zaznamenán signifikantní air-leak drénem.

**Závěr:** Nd:YAG laser MY 40 1.3 umožňuje radikální odstranění sekundárních plicních neoplazií, zejména vícečetných a hlouběji uložených, bez nutnosti rozsáhlejší resekce plicního parenchymu a při minimální perioperační morbiditě a mortalitě. Současně jej lze s úspěchem použít i při řadě dalších operačních výkonů, jako je např. přerušení pleurálních adhezí, resekce emfyzematózních bul, či odstranění benigních plicních nádorů, kde plně nahradí staplery. V blízké budoucnosti bude možná jeho aplikace i v miniinvazivní chirurgii plic a mediastina.

## Nádory plic a další maligní duplicity

**E. Geryk E., Kozel J., Kubíček P., Štampach R., Konečný M., Odehnal J.**

FN Brno-Bohunice, PFF MU Brno, FSI VÚT Brno

### Úvod

Účinky rizikových faktorů přináší pokračování trendů nádorové incidence, kterou se česká populace vyšší 14,6 % rizika zhoubného onemocnění do 65. roku života řadí mezi dvanáct nejohroženějších ze 170 zemí (1). Z každého tisíce obyvatel ČR v roce 2005 bylo 7 nově zjištěných nádorů s denním průměrem 196 onemocnělých a 3 úmrtí na nádor s denním průměrem 77 zemřelých (2). Nádory plic se na tomto vývoji podílí odlišně u mužů a žen jak vzhledem k vývoji jejich rizika kouření, tak počtu přežívajících.

Trend prevalence nádorů v rozsahu dg. C00–D09 vzrostl v letech 1989–2005 u mužů o 118,453 (o 167,1 %), u žen o 168,781 (o 163,2 %). Na tomto vývoji se podle podkladů z registru nádorů podílely karcinomy dýchacích cest (3):

1) u nádorů hrtanu (dg. C32)

- 47,1 žijících mužů a 4,0 žen na 100.000 obyvatel v roce 1989

- 66,7 žijících mužů a 8,3 žen na 100.000 obyvatel v roce 2005

2) u nádorů průdušnice a plic (dg. C33–C34)

- 96,0 žijících mužů a 15,9 žen na 100.000 obyvatel v roce 1989

- 133,1 žijících mužů a 46,4 žen na 100.000 obyvatel v roce 2005

V nárůstu celkové prevalence všech malignit je patrný výrazný rozdíl mezi počty případů a osob, který není součástí rutinní české statistiky nádorů. Upřesnění karcinomů plic ve vícečetných zhoubných novotvarech (VZN) je předmětem předběžného sdělení.

### Metodika

Podkladem byly počty nádorů, nahlášené do Národního onkologického registru od května 1976, evidované u žijících pacientů k 31. 12. příslušného roku, aktualizované a verifikované ÚZIS ČR k 17. 10. 2007. Ve spektru VZN byly karcinomy plic (dg. C34) porovnány podle výskytu v prvním, druhém a dalším pořadí s následnými novotvary (dg. C00–D48), vztahenými k r. č. a následně anonymizovanými. Předběžné výsledky u mužů a žen doplňuje např. časový vývoj, zastoupení v krajích, topografie, klinická stadia, délka intervalu mezi VZN aj.

### Výsledky

Přehled VZN uvádí rozložení 15.331 karcinomů plic, z nichž 3.904 (25,5 %) bylo evidováno jako malignita první, 10.175 (66,4 %) druhá, 970 (6,3 %) třetí, 184 (1,2 %) čtvrtá, 98 (0,6 %) pátá a další. Po prvních karcinomech plic bylo evidováno 4.155 nádorů jiné lokalizace, jejichž další charakteristiky budou uvedené ve sdělení.

### Literatura:

1. Mackay, J. et al.: The Cancer Atlas. American Cancer Society, Atlanta, 2006, 128 p., ISBN 0-944235-62-X
2. ÚZIS: Novotvary ČR 2005, ÚZIS ČR, 2008, 254 s. ISBN 978-80-7280-723-9.
3. Konečný, M. kol.: Prevalence nádorů v České republice 1989–2005–2015. PFF MU Brno, 2008, 64 s. ISBN 978-80-903255-2-4.

Studie podpořena grantem GA ČR č. 205/07/1278

## Rizikové faktory komplikací v pneumonochirurgii Kohorta 2003–2006

**Mitáš L., Horváth T. A., Sobotka M., Garajová B., Hanke I., Ivičič J., Vomela J.**

Lékařská fakulta MU Brno

Chirurgická klinika FN Brno

### **Cíl**

Blokové zhodnocení rizikových faktorů vzniku pooperačních komplikací po resekci plic a spádové lymfadenektomii pro primární a sekundární plicní malignitu v období čtyř let.

### **Metody**

Retrospektivní rozbor 157 případů (115 mužů, 42 žen), střední věk u mužů 61 let (rozpětí 21–78 let), u žen 64 let (rozpětí 33–79 let) z let 2003–2006. Technicky jde o soubor klasické otevřené a videoasistované pneumochirurgie v distribuci 76 lobektomií, 18 bilobektomií, 8 segmentektomií, 12 pneumonektomií, 7 rozšířených pneumonektomií a 36 klínovitých resekcí.

### **Výsledky**

V pooperačním průběhu se vyskytla jedna či více komplikací u 22 % pacientů, jmenovitě prodloužený únik vzduchu z parenchymu (trvajícím déle než 7 dnů) 7.6 %, bronchopneumonie 5.1 %, srdeční arytmie 5.1 %, hrudní empyém 1.2 %, supurace v operační ráně 0.6 %, dysfonie 0.6 %, chylothorax 0.6 %. Jeden pacient zemřel na ischemickou cévní mozkovou příhodu 0.6 %. Zjistili jsme, že riziko prodlouženého úniku vzduchu a tím i zánětlivých komplikací v našem souboru představují kouření, CHOPN (FEV1 < 80 %), věk nad 60 let, rozsáhlé pleurální adheze a extraanatomická plicní resekce. Riziko vzniku srdečních arytmii je zvýšeno u pacientů s rutinní nebo rozšířenou pneumonektomií.

### **Závěr**

Víme, že výskyt pooperačních komplikací závisí na biologických faktorech, operační technice a perioperační péči. Zaměřením se na předoperační (zanechání kouření, fyzioterapie, sanace infekce, kompenzace komorbidit), chirurgické (šetrná operační technika, důraz na dokonalou aerostázu a hemostázu), perioperační (spolupráce s erudovaným anesteziologem) a pooperační (intenzivní i standardní péče) příčiny komplikací mohou pomoci snížit jejich výskyt.

Jeden ze substrátů prospektivního zlepšení představuje pravidelný společný retrospektivní kritický rozbor výsledků v celé šíři hrudního týmu. S určením priorit i zodpovědnosti.

## Hodnocení nutričního stavu a stanovení rizika podvýživy u nemocných s bronchogenním karcinomem

Tomíšková M.<sup>1</sup>, Tomiška M.<sup>2</sup>, Illa P.<sup>1</sup>, Skříčková J.<sup>1</sup>, Babičková L.<sup>1</sup>, Kaplanová J.<sup>1</sup>, Fejerová D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy,

<sup>2</sup>Interní hematologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity a Fakultní nemocnice Brno

**Cíl práce:** Malnutrice u nemocných se zhoubnými nádory je považována za negativní prognostický faktor a navíc se může podílet na výskytu komplikací protinádorové léčby. Ve většině klinických studií však tento faktor není zohledňován. Proto jsme u skupiny 100 nemocných s nově zjištěným bronchogenním nádorem provedli jednorázové komplexní vyšetření nutričního stavu za účelem porovnat jej v budoucnosti s výskytem nežádoucích účinků a celkovými výsledky onkologické léčby.

**Materiál a metoda:** Zjišťována byla aktuální a obvyklá tělesná hmotnost, procentuální úbytek tělesné hmotnosti, tělesná výška, index tělesné hmotnosti a odhad průměrného příjmu stravy v posledním týdnu, vyjádřený v procentech obvyklého plného příjmu. Měřen byl také obvod střední části paže a kožní řasa nad tricepssem a sérové hladiny albuminu a C reaktivního proteinu.

Nutriční rizikový screening (NRS) ve škále 0–6 bodů, vyjadřující riziko významné podvýživy, byl vytvořen součtem aktuálního stavu výživy (0–3 body) s faktory aktivity nádorového onemocnění a nutričního rizika vyplývajících z plánované léčby (také 0–3 body).

**Výsledky a závěr:** Soubor tvoří 72 mužů a 28 žen. Diagnóza nemalobuněčného nádoru byla stanovena u 74 a malobuněčného u 25 nemocných (u jednoho nemocného nebyl tumor histologicky verifikován). Čtrnáct nemocných mělo lokalizované onemocnění, 84 nemocných lokoregionálně pokročilé nebo metastatické onemocnění, u 2 nemocných nebylo stadium stanoveno. Výkonostní stav, performance status dle ECOG, při zjištění choroby byl normální pouze u 11 nemocných (PS 0), snížený u 82 nemocných (PS 1-2) a výrazně snížený u 7 (PS 3-4). Cílenou onkologickou léčbu podstoupilo 91 nemocných.

Úbytek hmotnosti větší než 5 % původní hodnoty mělo 52,5 % nemocných, více než 10 % zhublo 28,8 %, přičemž 8,5 % nemocných mělo již na počátku léčby úbytek vyšší než 15 %.

Medián indexu tělesné hmotnosti (BMI) činil 25,1 kg/m<sup>2</sup>, přičemž 16,6 % nemocných mělo sníženou hodnotu BMI (pod 20,5 kg/m<sup>2</sup>, nebo u nemocných starších než 65 roků pod 22 kg/m<sup>2</sup>).

Významně snížený příjem stravy pod 75 % původního množství udávalo 15,5 % nemocných.

Signifikantní riziko podvýživy (3 a více bodů) bylo již před zahájením léčby stanoveno u 36,2 % nemocných.

Naše práce ukazuje, že i když většina nemocných s nově zjištěným bronchogenním nádorem má přiměřenou tělesnou hmotnost, více než jedna třetina z nich má pomocí jednoduchého rutinního testování významné riziko podvýživy již před zahájením onkologické léčby. V práci prezentujeme vztah uvedených nutričních dat k toxicitě léčby.