

MANAGEMENT DIAGNOSTIKY A TERAPIE BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU - I. DÍL

doc. MUDr. Miloš Pešek¹, CSc., MUDr. Jindřich Fínek², MUDr. Petr Mukenšabl³

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň

²Radioterapeutické oddělení FN Plzeň

³Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň

Autoři v souhrnném sdělení uvádějí základní epidemiologické a prognostické údaje týkající se karcinomu plic v České republice. Seznamují čtenáře se základními morfologickými typy rakoviny průdušek, s novou histologickou klasifikací dle WHO z roku 1999 i s novou TNM klasifikací této choroby.

Autoři uvádějí v přehledu nejčastější symptomy choroby včetně paraneoplastických projevů a rizikové skupiny obyvatel, u kterých jsou nezbytné pravidelné kontroly. V přehledu jsou uvedeny diagnostické postupy i současné požadavky na vybavenost pracovišť, které se diagnostikou i terapií bronchogenního karcinomu zabývají. V přehledu jsou uvedeny škály pro hodnocení kvality života (Karnofského index, ECOG a AJCC stupnice). V tabulce jsou uvedeny základní algoritmy léčebných postupů u karcinomu plic.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, histologie, TNM klasifikace, kvalita života, vyšetřovací metody, prognóza.

MANAGEMENT OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LUNG CANCER - PART 1

The authors have done a survey of the essential epidemiological and prognostic data concerning lung cancer in the Czech Republic. They give information on the basic morphological types of bronchogenic carcinoma, the new histological classification from the year 1999 and the current TNM staging of this disease. The most frequent symptoms of the disease, including paraneoplastic syndromes, are well described, as well as the high risk groups of patients in whom regular check-ups are mandatory. The authors define the diagnostic procedures and current requirements for equipping departments which are engaged in the diagnosis and therapy of lung cancer. Scales for evaluation and quality life assessment (Karnofsky index, ECOG, AJCC scale) are shown further on. Basic algorithms of treatment management of lung carcinoma are outlined in the table.

Key words: bronchogenic carcinoma, histology, TNM staging, quality of life, diagnostic procedures, prognosis.

Bronchogenní karcinom je onemocnění s nepříznivou prognózou a vysokou letalitou. Reálnou pravděpodobnost delšího života mají jen nemocní, u kterých bylo onemocnění zjištěno v časném stádiu. Ke zlepšení prognózy nemocného mohou praktičtí lékaři přispět včasným vyslovením podezření na toto onemocnění a zajištěním adekvátního vyšetření na specializovaném, obvykle pneumologickém pracovišti.

Primární zhoubný novotvar plic

Jeho incidence v České republice byla v roce 1980 - 97,6/100 tis. mužů, 10,6/100 tis. žen, v roce 1996 101/100 tis. mužů a 23/100 tis. žen. Přibližně polovina všech nemocných však umírá do 1 roku od stanovení diagnózy, během dalšího roku pak ještě čtvrtina výchozího počtu, pět let přežijí 4 % mužů a 5,3 % žen. Radikálně operovaní pacienti žijí déle než 5 let v závislosti na stádiu choroby, nemocní se stádiem I mají šanci přežít 5 let až v 70 %, se stádiem II cca ve 35 %. Nicméně některé údaje publikované v nedávné době svědčí o tom, že pětileté přežití operovaných nemocných bývá u neselektovaných souborů výrazně nižší (30-40 %) (6, 9). Američtí autoři konstatují, že za posledních 40 let se výrazně zlepšila pooperační úmrtnost, nicméně dlouhodobé výsledky chirurgické léčby se od 60. let minulého století významně nezlepšily (13). Přínosem pro zlepšení prognózy nemocných může být předoperačně provedená mediastinoskopie (5) a indukční předoperační chemoterapie i u časných stádií nemoci (3).

Bronchogenní karcinom (dále BCa) se dle morfologie dělí na typy nemalobuněčné - cca 75-80 % a malobuněčné (20-25 %). K nejčastějším typům prvně zmíněné skupiny patří karcinomy epidermoidní, adenokarcinomy a karcinomy anaplastické velkobuněčné (obrázek 1-4). Jen menšina - cca 20 % všech nemocných - má v době stanovení diagnózy ještě časná vývojová stadia choroby, u kterých přichází v úvahu chirurgická terapie. Jejmu využití v předpokládaném rozsahu však brání častá komorbidita bronchogenního karcinomu s dalšími závažnými chorobami, které mohou být kontraindikací chirurgické léčby. Celkově je k chirurgické léčbě indikováno jen cca 11 % nemocných s BCa.

Bronchogenní karcinom ohrožuje nemocného jednak lokálně intenzivním růstem, ale zejména metastázami do jater, mozku, kostní dřeně, nadledviny, dalších plicních laloků a dalších orgánů a také kachexií a metabolickým rozvratem. Ohrožení pro pacienta představuje i onkologická terapie - respektive její nežádoucí účinky (zvláště chemoterapie a radioterapie).

Péče o nemocné s touto diagnózou zajišťují od počátku pneumolog a klinický onkolog, eventuelně pneumolog se specializací z klinické onkologie. Tito specialisté úzce spolupracují jak s praktickým lékařem pacienta, tak s dalšími specialisty uvedenými níže. Ošetrovatelská péče u pokročilých, inkurabilních onemocnění je poskytována v okresních léčebných ústavech (OLÚ), lůžkových odděleních zabývajících se tuberkulózu a respiračními nemocemi (TRN) a odděleních interních či v některých regionech také v hospicech.

1. Alarmující příznaky:

- chronický kašel
- hemoptýza (i minimální)
- chraptot
- úbytek na váze
- dušnost
- bolest na hrudi (při vyloučení mimoplicní příčiny)
- nově vzniklé vertebrogenní bolesti, zejména s vyzařováním do horních končetin (Pancoastův tumor)
- zduření nadklíčkových uzlin
- otok hlavy, krku a horních končetin (syndrom horní duté žíly).

Je třeba mít na paměti, že u řady nemocných může onemocnění BCA probíhat dlouhou dobu asymptoticky. Někdy přivádějí pacienta k lékaři až příznaky vyvolané vzdálenými metastázami (metastázy do mozku či do páteře). Jindy má nemocný jen zdánlivě nevýznamné obtíže (únava, nechutenství), k relativně častým příznakům patří i zvýšené teploty nejasného původu.

Z takzvaných paraneoplastických projevů se nejčastěji setkáváme s hypertrofickou osteoartropatií (paličkovité prsty), mohou se objevit i bolesti kloubů, kožní změny a vzácně i gynekomastie (17).

2. Rizikové skupiny:

- kuřáci po 45. roce věku
- osoby s anamnézou profesionální expozice kancerogenním vlivům (ionizující záření, chemické kancerogeny, azbest a další)
- osoby s dříve prodělaným bronchogenním karcinomem
- osoby s preexistujícím plicním onemocněním (anamnéza prodělané tuberkulózy, fibrotizující plicní procesy, chronická obstrukční plicní nemoc aj.)
- osoby s rodinným výskytem BCA.

3. Základní vyšetřovací metody u nemocného s podezřením na bronchogenní karcinom:

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- skiagram hrudníku ve dvou projekcích
- bronchoskopie
- CT hrudníku.

Pokud je nále z některé ze základních vyšetřovacích metod kompatibilní s možností bronchogenního karcinomu, je

nutno nemocného neprodleně odeslat na pracoviště specializované na diagnostiku plicních nádorů. Vyšetřovací proces zahrnuje nejen stanovení diagnózy onemocnění včetně jeho morfologické verifikace, ale i zjištění lokoregionálního rozsahu a eventuální přítomnosti vzdálených metastáz.

Koordinace a integrace diagnostiky a terapie

Klíčová osoba: *pneumoonkolog*, respektive tým složený z pneumologa a onkologa.

Tabulka 1. WHO histologická klasifikace epitelálních plicních tumorů (1999) (17)

benigní		
<i>papilomy</i>	skvamocelulární papilom	• exofytický • invertovaný
	glandulární papilom	
<i>adenomy</i>	alveolární adenom	
	papilární adenom	
	adenomy typu slinných žláz	
	adenom mukózní žlázy	
	pleomorfní adenom	
	mucinózní cystadenom	
	jiné	
preinvasivní léze		
	<i>skvamózní dysplázie / karcinom in situ</i>	
	<i>atypická adenomatózní hyperplazie</i>	
	<i>difuzní idiopatická plicní hyperplazie z neuroendokrinních buněk</i>	
invasivní maligní		
<i>skvamocelulární karcinom</i>	varianty: papilární, světlobuněčný, malobuněčný, bazaloidní	
<i>malobuněčný karcinom</i>	varianta: kombinovaný malobuněčný karcinom	
<i>adenokarcinomy</i>	acinární, papilární, bronchioloalveolární karcinom	
	nemucinózní typ (z Clarových buněk / pneumocyty II)	
	mucinózní typ (z pohárkových buněk)	
	typy smíšené mucinózní a nemucinózní (z Clarových buněk / typ pneumocyty II) a z pohárkových buněk či nedeterminovaný typ	
	solidní adenokarcinom s formací hlehu	
	adenokarcinomy se smíšenými podtypy	
	varianty: dobře diferencovaný fetální adenokarcinom, mucinózní koloidní adenokarcinom, mucinózní cystadenokarcinom, adenokarcinom z buněk tvaru pečetiho prstenu, světlobuněčný adenokarcinom	
<i>velkobuněčný karcinom</i>	varianty: velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	
	kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	
	bazaloidní karcinom	
	karcinom podobný lymfoepitelomu	
	světlobuněčný karcinom	
	velkobuněčný karcinom s rhabdoidním fenotypem	
<i>adenoskvamózní karcinom</i>		
<i>karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními či sarkomovými elementy</i>		
<i>karcinomy s vřetenitými a/nebo obrovskými buňkami</i>		
<i>pleomorfní karcinom</i>	vřetenobuněčný karcinom	
	obrovskobuněčný karcinom	
<i>karcinosarkom</i>		
<i>plicní blastom</i>		
	karcinoidy	• typický karcinoid • atypický karcinoid
	karcinomy typu slinných žláz	
	mukoepidermoidní karcinom	
	adenoidně cystický karcinom	
	jiné a neklasifikované karcinomy	

Vybavenost pracoviště

Dostupnost konziliářů s nejvyšší specializací v oboru histopatolog, radiodiagnostik, hrudní chirurg, radioterapeut, kardiolog, anesteziolog.

Technické předpoklady:

- pracoviště TRN nebo klinické onkologie vybavené na úrovni oddělení fakultních nemocnic nebo krajských (regionálních) nemocnic
- možnost kontinuální monitorace nemocného - EKG, TK, pulzová frekvence, saturace hemoglobinu kyslíku
- dostupnost hematologické a biochemické laboratoře 24 hod. denně, dostupnost mikrobiologie, zobrazovacích vyšetřovacích metod
- možnost zvládat hematologické a jiné komplikace chemoterapie - 24hodinová dostupnost krevních preparátů, růstových faktorů, antibiotik doporučených pro tyto situace.

Organizační předpoklady

Dostupnost a vybavenost pracovišť konziliárních odborníků v takové návaznosti a kvalitě, aby bylo možno za-

hájit aktivní onkologickou terapii nejpozději do dvou týdnů ode dne přijetí nemocného. Praktický lékař spolupracuje v průběhu léčby s pracovištěm, které onkologickou léčbu indikuje a provádí.

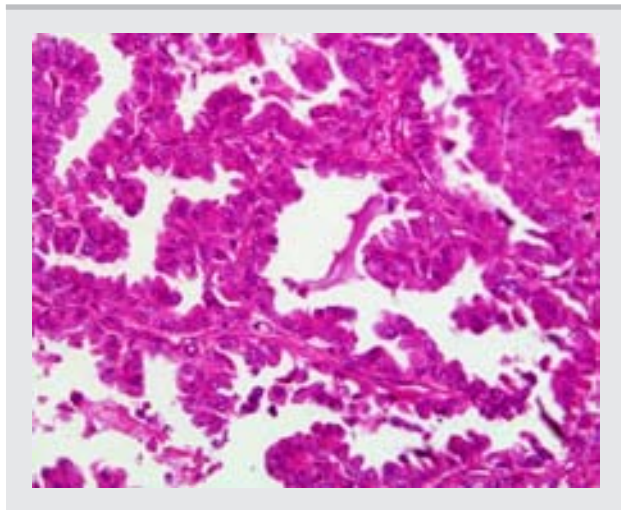
Aktualizovaná TNM klasifikace bronchogenního karcinomu

Původní TNM klasifikace vyvinutá P. Doneiwem byla převzata Mezinárodní unií proti rakovině (UICC) v roce 1966 a umožňovala klasifikovat pacienty do relativně homogenních prognostických skupin a dávala možnost optimálního výběru způsobu léčby. Praktická aplikace byla rozvinutá Americkým výborem proti rakovině (AJCC), ale některé nepřesnosti, které se objevily v jejím používání, byly postupně revidované - v roce 1986 a 1997. Aktuální verze zohledňuje prognostické odlišnosti i u jednotlivých stadií, což má za následek jejich vnitřní členění:

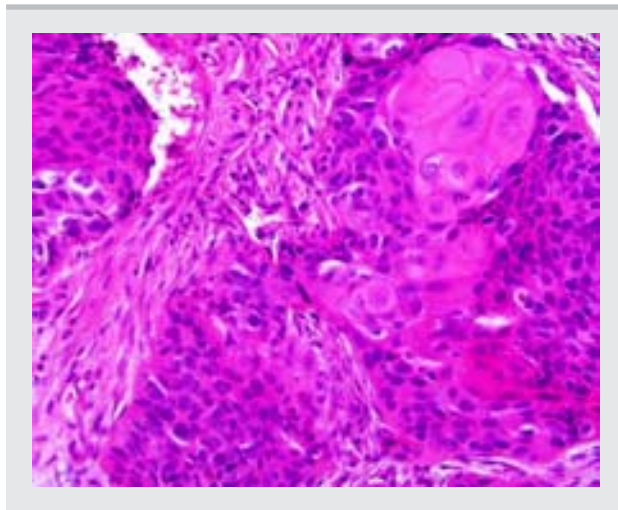
T - primární nádor

TX - primární nádor se nemůže hodnotit, ale pro nádor svědčí přítomnost nádorových buněk ve sputu anebo bron-

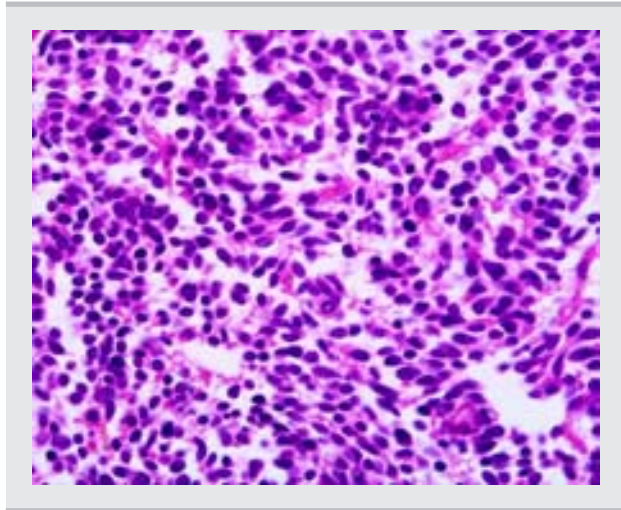
Obrázek 1.



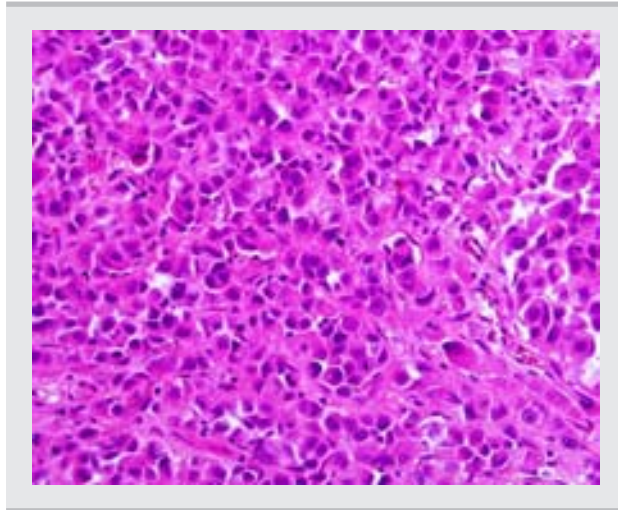
Obrázek 2.



Obrázek 3.



Obrázek 4.



choalveolární laváži. Nádor není zjištělný rtg nebo bronchoskopickým vyšetřením.

TO - bez známek primárního nádoru

Tis - karcinom in situ

T1 - nádor rovný nebo menší než 3 cm v největším rozměru obklopený plicemi nebo viscerální pleurou, bronchoskopicky limitovaný maximálně po lobární bronchus

T2 - nádor s největším průměrem víc než 3 cm a/nebo postihuje hlavní bronchus 2 cm anebo víc distálně od bifurkační kariny a/nebo postihuje viscerální pleuru a/nebo nádor s doprovodnou atelektázou anebo obstrukční pneumonitidou v menším rozsahu než celé plicní křídlo

T3 - nádor jakékoliv velikosti se šířením do: stěny hrudníku (včetně superior sulcus tumor), diafragmy, mediastinální pohrudnice, parietálního perikardu, nebo nádor je méně než 2 cm od bifurkační kariny, kterou však nepostihuje, anebo nádor doprovázený atelektázou nebo obstrukční pneumonitidou celého plicního křídla a/nebo postihuje mediastinální tuk nebo frenický nerv

T3a - atelektáza nebo obstrukční pneumonitida bez ostatních kritérií

T3b - přítomná jsou ostatní kritéria

T4 - nádor jakékoliv velikosti, který se šíří do: mediastina, srdce, velkých cév, trachey, žaludku, těla obratle anebo bifurkační kariny, anebo nádorové vícečetné uzly ve stejném laloku nebo maligní pleurální výpotek

T4b - invaze bifurkační kariny nebo maligní pleurální výpotek

T4a - ostatní atributy T4

N - regionální lymfatické uzliny

NX - regionální lymfatické uzliny nemožné hodnotit

NO - bez metastáz v regionálních lymfatických uzlinách

N1 - metastázy v homolaterálních peribronchiálních anebo homolaterálních hilových lymfatických uzlinách, intrapulmonálně lymfatické uzliny včetně postižení přímým šířením

N2 - metastázy v homolaterálních mediastinálních anebo subkarinálních uzlinách

N3 - metastázy v kontralaterálních mediastinálních, kontralaterálních hilových, homolaterálních nebo kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních lymfatických uzlinách

M - vzdálené metastázy

MX - vzdálené metastázy nemožné hodnotit

MO - vzdálené metastázy nepřítomné

M1 - vzdálené metastázy přítomné, včetně metastatických ložisek v jiných homo- nebo kontralaterálních lalocích plic

pTNM (patologická) klasifikace

kategorie pT, pN, pM souhlasí s T, N, M kategoriemi

pNO, pN1: pro potvrzení toho N stadia je potřebné vykonat analýzu minimálně 6 lymfatických uzlin z různých etází mediastina, další prognostické faktory:

poměr vyšetřených a pozitivních lymfatických uzlin:

pN (N2/N1)

uzliny jsou fixované (f) nebo volné

přítomnost mikrometastáz v uzlině (mi) - méně než 0,2 cm v průměru.

Na rozdíl od nemalobuněčných karcinomů se u karcinomů malobuněčných rozlišují jen dvě základní stadia, limitovaná a extenzivní nemoc.

Limitované stadium (limitovaná nemoc)

- primární tumor je ohraničen na jeden hemitorax
- postižení stejnostranných hilových uzlin
- postižení stejnostranných supraklavikulárních uzlin
- postižení stejno nebo druhostranných mediastinálních uzlin
- atelektáza
- paréza rekurentu a/nebo freniku
- malý pleurální výpotek bez průkazu maligních buněk.

Extenzivní stadium (extenzivní nemoc)

- postižení druhostranných hilových uzlin
- postižení supraklavikulárních uzlin
- infiltrace hrudní stěny
- karcinomatózní pleuritida
- pleurální výpotek (kromě minimálního výpotku bez průkazu maligních buněk)
- karcinomatózní lymfangoitida

Tabulka 2. Určení stadií bronchogenního karcinomu podle nové TNM klasifikace z r. 1997 (17)

stádium	T	N	M
okultní ca	X	0	0
0	in situ	0	0
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1	1	0
IIIB	0	1	0
	3	0	0
IIIA	1	2	0
	0	2	0
	3	1, 2	0
IIIB	jakékoliv T	3	0
	4	jakékoliv N	0
IV	jakékoliv T	jakékoliv N	1

Tabulka 3. Léčebné postupy podle klinických stadií

IA	klinické stadium		
	IB - IIIA	IIIB	IV
léčebný postup			
CH	CT-CH	CT-CT+RT	CT
časná CT+RT	CH	CT RT	pal. RT
RT	CT-CT+RT	CT	SC
	CT+RT CH	RT	
	CH-CT*	SC	
	CH-RT*		

CH - chirurgie

RT - radioterapie

CT - chemoterapie

SC - podpůrná léčba (supportive care)

Pal. RT - radioterapie na fokální projevy nemoci

CH-CT*, CH-RT* - vzhledem

k nejednoznačnému přínosu uvedených kombinací se tato léčba idikuje jen v rámci klinických studií

- syndrom horní duté žíly
- metastázy v druhostranné plicí
- vzdálené metastázy.

Hodnocení stavu a kvality života nemocných

Karnofského index

- 100 Normální stav, bez potíží.
 90 Schopen vykonávat běžné aktivity, přítomny menší známky onemocnění.
 80 Normální aktivita s úsilím.
 70 Schopen se sám obstarat. Neschopen vykonávat běžné aktivity nebo pracovat.
 60 Vyžaduje příležitostnou pomoc, ale schopen se o sebe postarat ve většině případů.
 50 Vyžaduje soustavnou pomoc a častou zdravotnickou pomoc.
 40 Neschopný, vyžaduje zvláštní péči.
 30 Závažně omezený, hospitalizace je indikována ale smrt bezprostředně nehrozí.
 20 Velmi nemocný, hospitalizace je indikována ale smrt bezprostředně nehrozí.
 10 Moribundní.
 0 Mrtvý.

Pětibodová stupnice ECOG a AJCC

- 0 Plně aktivní, schopen vykonávat bez omezení všechny aktivity tak jako před onemocněním.
 1 Omezen při fyzicky náročných činnostech, ale schopen vykonávat lehčí nebo sedavou práci.
 2 Plně schopen se o sebe postarat, ale neschopen vykonávat jakékoli zaměstnání. Mobilní po více než 50% dne.
 3 Schopen se jen omezeně o sebe postarat, upoután na lůžko či křeslo po více než 50% dne.
 4 Zcela neschopen se o sebe postarat, zcela upoután na lůžko nebo křeslo.

Souhrn léčebných postupů podle stadií:

Základní léčebné postupy u jednotlivých stádií onemocnění jsou souhrnně uvedeny v tabulce 3 a následném textu.

Stadium IA (T1 - N0M0)

Léčebné možnosti:

1. radikální chirurgický výkon (lobektomie, segmentová, klínová, nebo sleeve resekce) bez další onkologické léčby
2. časná konkomitantní chemoterapie a radioterapie
3. Radikální radioterapie (při interní kontraindikaci chirurgického výkonu a při normálních hodnotách plicních funkcí).

Stadium IB - IIIA (T2 - 2N0M0, T1 - N1M0, T0 - N1M0, T3 - N0M0, T1 - N2M0, T0 - N2M0, T3 - N1, 2M0)

Léčebné možnosti:

1. indukční chemoterapie následovaná operací (3)
2. samostatná radikální operace – u přísně vymezených stavů (14)
3. chemoterapie následovaná konkomitantní chemoradioterapií
4. konkomitantní nebo sekvenční chemoradioterapie následovaná operací
5. chirurgická léčba následovaná adjuvantní chemoterapií nebo adjuvantní chemoradioterapií (12)
6. chemoterapie následovaná adjuvantní radioterapií (12)

Stadium IIIB (T1 - N3M0, T2 - N3M0, T3 - N3M0, T4 - N0 - 3M0)

Léčebné možnosti:

1. dva cykly chemoterapie následované konkomitantní chemoradioterapií; při léčebné odpovědi je na místě i zhodnocení operability a možnosti chirurgického výkonu (T4, nejvýše N2) (10, 14)
2. chemoterapie následovaná radioterapií
3. paliativní chemoterapie
4. paliativní radioterapie
5. podpůrná léčba.

Stadium IV (T0 - N0 - 3M1, T1 - N0 - 3M1, T2 - N0 - 3M1, T3 - N0M1, T4 - N0 - 3M1)

Léčebné možnosti:

1. paliativní chemoterapie
2. paliativní radioterapie
3. podpůrná léčba.

Stadium IV (jakékoliv T jakékoliv N M1)

Léčebný záměr je vždy paliativní s individuálním léčebným přístupem. Velmi účinná je paliativní radioterapie (včetně brachyterapie s nebo bez kombinace s endobronchiální laserovou terapií) s cílem symptomatické úlevy. U nemocných v příznivém celkovém výkonnostním stavu (PS 0-1) zvažovat kombinovanou chemoterapii. Hodnocení léčebné odpovědi po 2 cyklech a pokračování podle efektu a tolerance (po dosažení nejlepší léčebné odpovědi přidat maximálně další 2-4 cykly).

Chemoterapie nemalobuněčných karcinomů je založena na kombinaci cisplatiny eventuálně karboplatiny s vinorelbinem, gemcitabinem, paclitaxelem, docetaxelem eventuálně mitomycinem a ifosfamidem.

Literatura bude uvedena v druhém dílu.