

MALOBUNĚČNÝ PLICNÍ KARCINOM**Základní charakteristika onemocnění**

Malobuněčný plicní karcinom (SCLC) patří k nejagresivnějším zhoubným nádorům. Bez léčby nepřesahuje medián přežití 2 – 4 měsíce¹⁾. Pět a desetileté přežívání dosahuje 4,8% a 2,5% u lokalizovaného onemocnění (LD, limited disease) a 2,3% a 1,2% u diseminovaného onemocnění (ED, extensive disease)²⁾. Tento druh nádoru tvoří ve vyspělých státech 20 – 25% všech případů plicní rakoviny³⁾. U 15% nemocných, kteří přežijí pět let, se objevuje pozdní recidiva a u 20% je diagnostikován sekundární primární nádor²⁾.

Rizikové faktory

Zvýšené riziko vzniku SCLC je popisováno u osob se zárodečnými mutacemi genu *Rb*⁴⁾ a u kuřáků⁴⁾.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit, nebo nádor prokázán pouze na základě přítomnosti maligní buňky ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný rentgenologicky ani bronchoskopicky
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor 3 cm nebo méně v největším rozměru, obklopený plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálně od lobárního bronchu (ne na hlavní bronchus) ¹⁾
T2	nádor s některou z následujících velikostí či šířením:
	<i>větší než 3 cm v největším rozměru</i>
	<i>postihuje hlavní bronchus, ve vzdálenosti 2 cm a distálně od kariny</i>
	<i>šíří se na viscerální pleuru</i>
	<i>je spojen s atelektázou nebo obstrukčním zánětem, který se šíří až k oblasti hilu, ale nepostihuje celou plic</i>
T3	nádor jakékoliv velikosti, který se šíří přímo do některé z následujících struktur: hrudní stěna (včetně nádorů horního sulku), bránice, mediastinální pleura, parietální perikard; nebo nádor v hlavním bronchu ve vzdálenosti méně než 2 cm od kariny ¹⁾ , ale bez postižení kariny; nebo spojen s atelektázou nebo obstrukčním zánětem celé plice
T4	nádor jakékoliv velikosti, který se šíří do některé z následujících struktur: mediastinum, srdce, velké cévy, trachea, jícen, těla obratlů, karina; samostatný nádorový uzel (uzly) ve stejném laloku, nádor s maligním pleurálním výpotkem ²⁾

Poznámky: 1) Neobvyklý povrchově se šířící nádor jakékoliv velikosti s invazivní komponentou ohraničenou na bronchiální stěnu, jež se může šířit proximálně k hlavnímu bronchu, je rovněž klasifikován jako T1.

2) Většina pleurálních výpotků u karcinomu plic je způsobena nádorem. Existují však ojediněle nemocní, u kterých je opakované cytologické vyšetření pleurální tekutiny negativní, výpotek není hemoragický ani nemá charakter exsudátu. Kde tyto nálezy a klinické zhodnocení ukazují na to, že výpotek nesouvisí s nádorem, tam by výpotek měl být vyloučen z kritérií pro určení stadia a nádor by měl být klasifikován jako T1, T2 nebo T3.

N – Regionální mizní uzliny	
NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy ve stejnostranných peribronchiálních a/nebo stejnostranných hilových uzlinách, intrapulmonálních uzlinách včetně postižení přímým šířením
N2	metastázy ve stejnostranné mediastinální a/nebo subkarinální mizní uzlině (uzlinách)
N3	metastázy v druhostranných mediastinálních, druhostranných hilových, stejnostranných či druhostranných skalenických nebo supraklavikulárních mizních uzlinách
M – Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy, včetně samostatného nádorového uzlu(ů) v různých lalocích (stejnostranných nebo druhostranných)

Rozdělení podle stádií

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

Prognostické faktory

Na souboru 1714 nemocných s SCLC byl nalezen jako nepříznivý prognostický faktor: rozsah onemocnění (ED vs LD), horší výkonnostní stav, metastázy do jater a kostní dřeně a zvýšené sérové koncentrace LDH a ALP²⁾.

Klinické příznaky

Jako u NSCLC.

Diagnostický postup

Jako u NSCLC, fakultativně také trepanobiopsie.

Léčebný postup

Chirurgické řešení má místo v terapii SCLC velmi vzácně, většinou při operaci dříve neverifikované solitární léze, když teprve definitivní vyšetření resekátu ozřejmí původ ložiska. Po radikální operaci je nezbytné dokončit staging a vyloučit diseminaci onemocnění. Podání 4 cyklů pooperační chemoterapie je indikováno v případě N0⁵⁾ zatímco při postižení mediastinálních uzlin by měla následovat chemoradioterapie, která je standardem u LD SCLC^{6, 7)}.

Konkomitantní postup při terapii **LD SCLC** je považován za účinnější než sekvenční řazení modalit. Zařazení radioterapie při úvodních chemoterapeutických cyklech je spojeno s lepšími výsledky než ozařování v průběhu posledních cyklů chemoterapie^{8, 9)} (časná vs pozdní radiace, $p=0,036$ pro PFS a $p=0,008$ pro celkové přežívání nemocných). Z několika ekvivalentně účinných kombinací chemoterapie (PE, CDE, CAV, ICE) je pro konkomitantní chemoradioterapii volena kombinace PE. Režimy s antracykliny jsou nevhodné pro kumulaci kardiotoxicity. Při srovnání standardní frakcionace 45 Gy/25fr s akcelerovanou hyperfrakcionací 45 Gy/30fr. byla prokázána výhoda ve smyslu dlouhodobého přežívání v rameni hyperfrakcionace¹⁰⁾. Dávka normofrakcionace v této studii (45 Gy) je ale poměrně nízká, a proto v současné době probíhají studie porovnávající normofrakcionaci 66–70 Gy s hyperfrakcionací 45Gy.

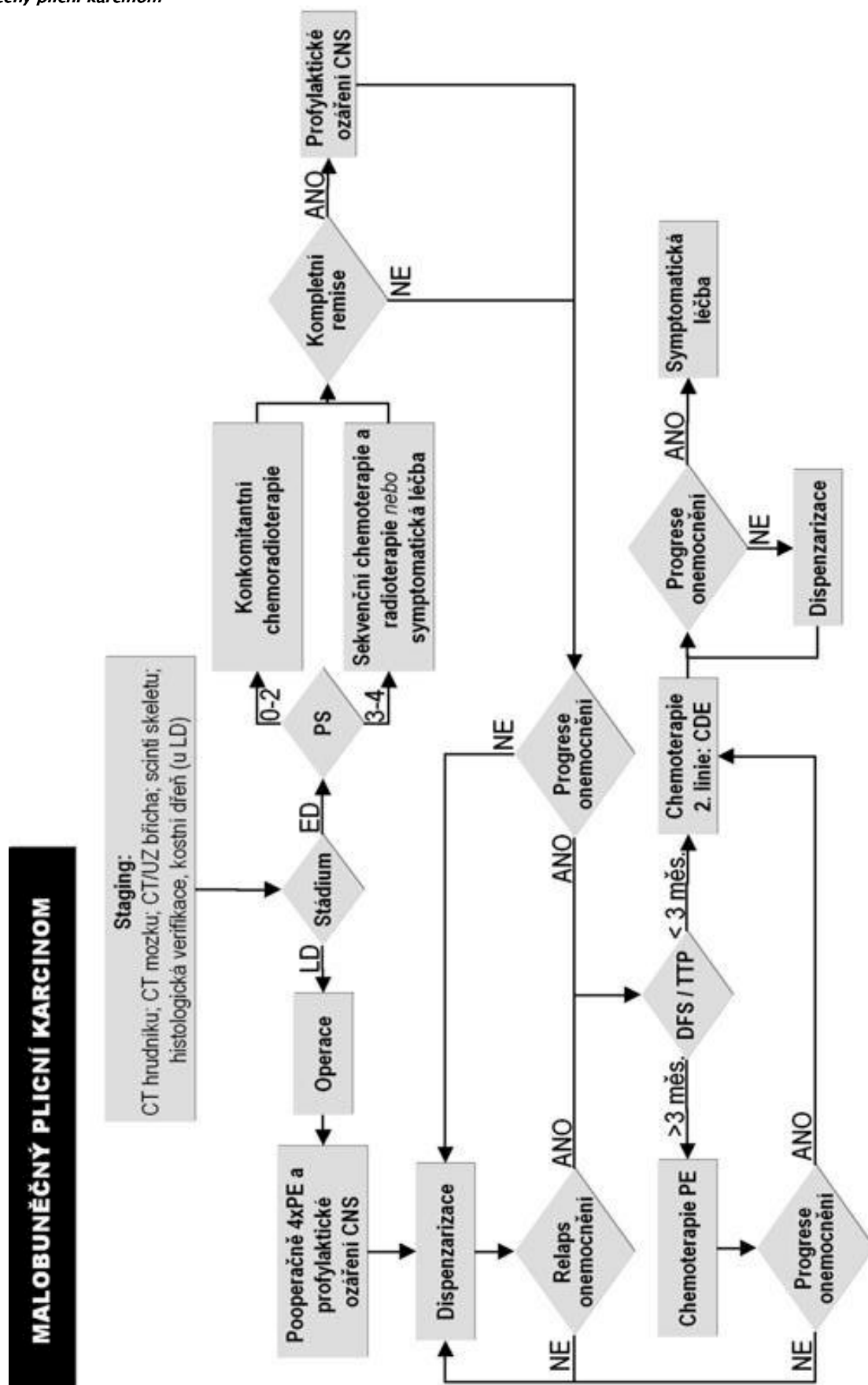
Pokročilé onemocnění léčíme konkomitantní chemoradioterapií ve stejném schématu jako při léčbě stádia LD. Sekvenční léčba je podávána starším nemocným a nemocným v horším výkonnostním stavu. Vysokodávkovaná chemoterapie nepatří mezi základní léčebné modalit⁷⁾.

Profylaktické ozáření CNS by mělo být provedeno u všech nemocných v kompletní remisi. Toto ozáření prodlužuje tříleté přežívání nemocných¹¹⁾ o 5,4% (snižuje RR úmrtí o 26%). V metaanalýze klinických studií¹²⁾ byl pozorován nesignifikantní trend k nižšímu počtu relapsů v CNS při použití vyšších dávek záření (24–25 Gy vs 30 Gy vs 36–40 Gy); celkové přežívání však ovlivněno nebylo. Probíhající studie EORTC randomizuje nemocné ke standardní profylaxi 10x 2,5 Gy vs 18x 2 Gy vs 24x 1,5 Gy (hyperfrakcionace 2x denně).

Při volbě léčby recidivujícího nebo refrakterního onemocnění zohledňujeme několik faktorů (tabulka 3.)¹³⁾. Ve druhé linii terapie lze opět použít chemoterapii 1. linie, pokud odstup od ukončení úvodní léčby do recidivy přesáhnul 3 měsíce. V opačném případě podáváme nezkříženě rezistentní režim CDE nebo ICE. Topotekan má v této indikaci lepší paliativní účinek než kombinace CAV¹⁴⁾. Další moderní léky nepřekročily druhou fázi klinických zkoušek.

Tabulka 3.: Charakteristiky nemocného, u kterého lze předpokládat benefit z druhé linie systémové chemoterapie pro malobuněčný plicní karcinom.

čas do progrese nemoci od ukončení léčby první linie delší než 3 měsíce
výkonnostní stav dle ECOG škály 0 nebo 1
žádné klinicky významné komorbidity
při relapsu asymptomatický
méně pokročilé onemocnění



Léčebná schémata

Chemoterapie**Adjuvantní chemoterapie po radikální resekci onemocnění:**

CDDP	inf	80 mg/m ²	1. den	a 21 dní	4 cykly
VP16	1 hod inf	100 mg/m ²	1.–3. den		

Konkomitantní chemoradioterapie:

Podání výše uvedeného schématu PE v plných dávkách

Paliativní chemoterapie 1. linie:

Podání výše uvedeného schématu PE v plných dávkách.

Paliativní chemoterapie 2. linie:

CFA	inf	1000 mg/m²	1. den	a 21 dní	
DOX	inf	45 mg/m²	1. den		
VP16	inf	100 mg/m²	1.–3. den		
nebo					
IFS	24 hod ki	5000 mg/m²	1. den	a 28 dní	
CBDCA	1 hod inf	300 mg/m²	1. den		
VP16	1 hod inf	120 mg/m²	1–3. den		

Radioterapie

Radioterapie		
Technika	2 pole (přední a zadní šikmé)	
	3 pole (přední, zadní šikmé, laterální)	
Poloha nemocného	Vleže na zádech ruce za hlavou	
Doplňující opatření	Fixace nemocného je vhodná, pokud je dostupný fixační materiál.	
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární tumor s lemem. U nádorů v kompletní regresi „involved field“.	PTV1
	Spádová lymfatika – tzn. ipsilaterální hilová a oboustranná mediastinální, ipsilaterální supraklavikulární.	
	Primární tumor s lemem	PTV2

Vymezení ozařovaného objemu	Zobrazený primární tumor nebo „involved field“ s lemem 1 cm a současně platí následující, pokud vymezení nepřesahuje objem primárního tumoru: <i>Kraniální okraj:</i> Sternoklavikulární skloubení nebo ipsilaterální nadklíčková jamka u st. N2–3. <i>Kaudální okraj:</i> 5 cm kaudálně od kariny <i>Laterální okraje:</i> Laterální okraj ipsilaterálního hilu a kontralaterální okraj mediastina s lemem 1 cm. <i>Ventrální okraj:</i> 2 cm ventrálně od distální trachey a od hilu. <i>Dorsální okraj:</i> V polovině projekce obratlových těl.	PTV1
	Lokalizovatelný primární tumor s lemem 1 cm	PTV 2
Kritické orgány	Mícha, veškerá plicní tkáň	
Celková dávka	50 Gy u nádorů v kompletní regresi	PTV 1
	do celkové dávky 60 Gy u persistujících nádorů, není-li aplikována konkomitantní chemoterapie	PTV 2
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy	

Pozn. Při konkomitantní chemoterapii lze celkové dávky snížit na 45–50 Gy. Vhodná modifikace laterálních polí bloky podle vymezení ozařovaného objemu. PTV3 – postižení CNS – platí jen pro nemocné v kompletní remisi

Dispenzarizace

Náplní dispenzárních kontrol jsou klinické vyšetření nemocného a skiagram hrudníku. V prvním roce po ukončení léčby se doporučuje interval mezi návštěvami dva měsíce, ve druhém a třetím roce interval tříměsíční a v letech následujících interval půlroční.

Literatura

- | | |
|--|---|
| 1) http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional/#1 | 10) NEJM 1999, 340, 265–271 |
| 2) JCO 1995, 13, 1215–1220 | 11) JCO 1999, 17, 3531–3539 |
| 3) Semin Oncol 2002, 29, dopl. 8., 26–29 | 12) The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software. |
| 4) Ophthalmologica 1980, 181, 93–99 | 13) Oncology 2003, 17, 181–208 |
| 5) J Thorac Cardiovasc Surg 1991, 101, 385–393 | 14) 14. JCO 1999, 17, 658–667 |
| 6) NEJM 1992, 327, 1618–1624 | |
| 7) JCO 1992, 10, 890–895 | |
| 8) JCO 1993, 11, 336–344 | |
| 9) JCO 2002, 20, 3045 | |
| 15) | |

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosfamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infúze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid