

## BRONCHOGENNÍ KARCINOM

Jana Skříčková, Lenka Babičková, Jana Kaplanová, Bohdan Kadlec, Jindřich Vomela

### DEFINICE

Termínem bronchogenní karcinomy se označují jak nádory průdušek, tak nádory, které vznikají v plicním parenchymu. Jejich klinický obraz je velmi podobný, a proto je nelze od sebe přesně oddělit. V anglické literatuře se proto používá termínu *lung cancer*.

Nádory průdušek obvykle později prorůstají do plicního parenchymu, nebo průdušku, ve které vznikly, uzavírají, což vede k následným změnám v plicním parenchymu. Nádory, které naopak původně vznikly v plicním parenchymu, často později prorůstají do průdušek. Přesné stanovení, zda nádor pochází z oblasti průdušek nebo z plicního parenchymu, není vždy možné a ani nemá pro další léčbu význam. Bronchogenní karcinomy dělíme podle biologického chování, podle histologického složení a podle lokalizace.

Pro praxi má největší význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (25–30 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 70–75 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě. V anglické terminologii se používá *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) pro malobuněčné bronchogenní karcinomy a *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) pro skupinu nemalobuněčných bronchogenních karcinomů.

Malobuněčné bronchogenní karcinomy se vyznačují rychlým růstem, výrazným sklonem k časnému metastazování do kostí, jater, centrálního nervového systému, nadledvin. Jsou zpočátku velmi senzitivní na radioterapii a chemoterapii, jejich chemo- a radiosenzitivita však po čase přejde v chemo- a radiorezistenci, takže ač chemoterapie zprvu dosáhne výrazného úspěchu, tumor se časem stane rezistentním a jeho průběh již dále není chemoterapií a radioterapií ovlivnitelný.

Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy rostou pomaleji, metastazují později, k radioterapii a protinádorové chemoterapii jsou však málo citlivé.

### EPIDEMIOLOGIE

Podle údajů z roku 2005 v České republice bronchogenní karcinom vykazuje u mužů nejvyšší incidenci (93/100 000) ze všech maligních onemocnění a současně je u mužů nejčastější příčinnou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů je 90/100 000). U žen se v roce 2005 s incidencí 30/100 000 karcinom plic dostal na 3. místo. Celková incidence v roce 2005 byla v české republice 60/100 000. Pro zajímavost - incidence byla v roce 1998 u mužů 96,1/100 000 obyvatel (v roce 1995 94,2) a u žen 24,5 (v roce 1995 byla 21,1).

Mezi zeměmi, které shromažďují údaje o karcinomu plic byla v roce 2002 Česká republika na místě 7. s incidencí 65/100 000 a Slovensko dokonce na místě 5. s incidencí 67/100 000. U žen pozorujeme trvale vzestupný trend v počtu nově zjištěných onemocnění. Od roku 1980 do roku 1998 se počet nově zjištěných případů rakoviny plic u žen více než zdvojnásobil (1980 10,6/ /100 000, 1998 24,5/100 000). U mužů byl v těchto letech počet nově zjištěných případů trvale na vysoké úrovni (1980 – 97,6/100 000, 1998 – 96,1). Četnost výskytu bronchogenního karcinomu u mužů v České republice odpovídá výskytu tohoto onemocnění ve Velké Británii (100/100 000).

Bronchogenní karcinom bývá obvykle diagnostikován ve věku 35-85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. až 80. rokem života.

## ETIOLOGICKÉ FAKTORY

### ENDOGENNÍ FAKTORY

Familiární kumulace neoplazií a asociace bronchogenního karcinomu s některými afekcemi, např. sklerodermií, svědčí o možnosti genetické predispozice. **Z endogenních příčin** byla popsána souvislost se zvýšenou aktivitou cytochromu P450, která způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře, dále se sníženou aktivitou glutathion S-transferázy důležité pro detoxikaci aromatických uhlovodíků a sníženou aktivitou buněčných mechanismů opravujících DNA. Jsou popsány chromozomální aberace vedoucí k častějšímu výskytu bronchogenního karcinomu, například delece 3p21.

Podstatnou úlohu při vzniku bronchogenního karcinomu hrají **onkogen supresorové geny a onkogeny**

**Nádorově supresorové geny** prostřednictvím svých proteinových produktů omezují buněčnou transformaci a proliferaci, mají tedy opačný účinek než onkogeny. Inhibice a potlačení jejich funkce se projevuje usnadněním buněčné transformace a proliferace.

Jednu z hlavních rolí v apoptóze tedy v přirozeném zániku buněk má onkosupresorový protein P53 kódovaný genem **p53** lokalizovaném na 17. chromozomu. Tento protein je důležitým regulátorem apoptózy a buněčného cyklu, většina studií prokazuje horší prognózu nemocných s mutací genu p53. Protein p53 udržuje stabilitu genomu („strážce genomu“), a to zejména prostřednictvím aktivace genu GADD-45. Tento gen kóduje větší počet nukleárních proteinů ovlivňujících reparační mechanismy a zasahujících komplexně do regulačních mechanismů proliferace a diferenciaci. Mutovaný gen p53 přestává indukovat expresi proteinu p21. Protein p21 působí jako inhibitor komplexu cyklin E-cdk-2 a blokuje tak vstup buňky do fáze S buněčného cyklu. Kromě blokády tohoto kontrolního bodu omezí buněčný cyklus i v dalším kontrolním bodě ve fázi G<sub>2</sub>. Naopak jednou z fyziologických funkcí proteinu p53 je zvyšování exprese proteinu bax důležitého pro indukci apoptózy. Produkt

genu p53 protein P53 má vliv na zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku působící oxidační stres a poškození mitochondrií, dále působí na aktivaci trombospondinu, který je důležitým antiangiogenním faktorem. Významné je též ovlivnění transkripčního faktoru ERG-1, kterému se připisuje významná úloha v diferenciačních procesech. Mutací ztrácí p53 zmíněné regulační vlastnosti a získává opačné. Urychluje proliferaci, inhibuje diferenciaci a apoptózu a usnadňuje angiogenezi. Mutovaný gen p53 lokalizovaný na 17. chromozomu cestou ztráty indukce exprese proteinu p21, která normálně blokuje vstup buňky do fáze S, potlačuje expresi proteinu bax důležitého pro indukci apoptózy. Produkt genu p53 protein P53 má vliv na zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku působící oxidační stres a poškození mitochondrií, dále působí na aktivaci trombospondinu, který je důležitým antiangiogenním faktorem. V dřívějších studiích bylo prokázáno **významně zhoršené přežití u nemocných s bronchogenním karcinomem při mutaci p53**, která byla jako časná změna zjištěna u více než 90% případů malobuněčné a více než 50% nemalobuněčné plicní rakoviny.

Protein kódovaný onkosupresorovým genem **Rb** lokalizovaném na 13. chromozomu patří mezi tzv. proteiny s kapsou. Protein, který je produktem intaktního Rb genu (p105<sup>Rb</sup>), má klíčkovou roli v regulaci buněčného cyklu. Účastní se kontrolního bodu na rozhraní fází G1/S. Jakmile buňka přijme mitogenní podněty, např. je stimulována růstovými faktory, je Rb protein fosforylován enzymem CDK4/cyklinD. Změna tvaru molekuly Rb vede k uvolnění faktoru E2F, který se váže na DNA a zahajuje syntézu bílkovin nezbytných pro vstup do S-fáze (např. dihydrofolátreduktázy, thymidinkinázy, thymidylátsyntázy, DNA polymerázy, transkripčního faktoru E2F1, cyklinu E nebo cyklinu A). Porucha tohoto kontrolního bodu, který vede k samovolnému přechodu buněk do fáze S, byla pozorována u téměř všech zkoumaných vzorků malobuněčného a u přibližně 30 -40% nemalobuněčného nádoru.

Jako **onkogeny** označujeme geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů působí transformaci buňky v nádorový genotyp

Jedním z důležitých onkogenů uplatňující se u plicní rakoviny je **K-ras** onkogen, lokalizovaný na 6. chromozomu. Tento gen kóduje G-protein, který je zodpovědný za převádění extracelulárního signálu do jádra. Onkogenní potenciál získává bodovou mutací nejčastěji v kodonu 12, 13 a 61. Zajímavé je, že charakter těchto mutací je jiný u karcinomu plic a např. kolorektálního karcinomu a u karcinomu plic jsou mutace různé u vlivu kouření a radonu - naznačuje to odlišné působení různých kancerogenů. U plicního karcinomu je K-ras onkogen aktivován pouze u nemalobuněčného nádoru (15 - 20% nemocných), nejčastěji se vyskytuje u adenokarcinomu (u 30% jsou nacházeny tyto mutace), u nediferencovaného karcinomu asi u 10% (zejména u silných kuřáků). Několik studií potvrdilo mutaci K-ras onkogeny jako nejvýznamnější negativní nezávislý prognostický faktor u pacientů po kompletní resekci. K-ras pozitivita je in vitro spojena s chemorezistencí, což se však in vivo nepotvrdilo.

**Myc onkogeny** představují nukleární transkripční faktor kódující nukleární fosfoprotein. Do této skupiny patří c-myc (chromosom 8), N-myc (chromosom 2) a L-myc (chromosom 1). Nejdůležitějším onkogenem z této rodiny se jeví c-myc onkogen. K jeho aktivaci dochází buď zvětšením počtu kopií genu v buňce (amplifikace genu), nebo zvýšeným přepisem genu (overexprese). Produkt c-myc genu brání exitu buněk z cyklu do G<sub>0</sub>-fáze a podílí se na udržení proliferační aktivity. Vyskytuje se u nemocných s nemalobuněčným i malobuněčným plicním karcinomem. Amplifikace genu c-myc zjištěná ve 25% případů malobuněčné plicní rakoviny vedla k dvojnásobně kratšímu celkovému přežití nemocných proti nemocným bez amplifikace. Amplifikace genu c-myc v buňce je pozorována třikrát častěji u nemocných léčených protinádorovou chemoterapií než u nemocných nepodstupujících protinádorovou léčbu. Předpokládá se účast tohoto genu na některém z mechanismů lékové rezistence. Zvýšená exprese c-myc onkogeny v relapsu tumoru má významnou úlohu v jeho progresi. Příbuzné onkogeny N-myc a L-myc jsou amplifikovány nebo zvýšeně exprimovány výhradně u malobuněčných forem plicní rakoviny a jsou spojeny s horší odpovědí na chemoterapii a horším přežitím.

Protein kódovaný genem **bcl-2** brání indukci buněčné smrti a je ve vysokém procentu amplifikován u malobuněčné plicní rakoviny (75 - 95%), méně často pak u nemalobuněčné formy (10 - 30%). Bcl-2 chrání buňky před apoptózou jim tak poskytuje růstovou výhodu. Mutace a amplifikace uvedených onkogenů znamená výrazně horší prognózu a kratší dobu přežití s horší léčebnou odpovědí.

---

## EXOGENNÍ FAKTORY

Hlavní roli nepochybně hrají faktory exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření) a zejména chemické (karcinogeny).

**Epidemiologické studie nezvratně prokázaly zvýšené riziko bronchogenního karcinomu u kuřáků.** Jako "těžký kuřák" je definován ten, kdo kouřil alespoň 20 cigaret denně po dobu alespoň 20 let, nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let atd. Těžký kuřák má 10–15% pravděpodobnost, že se u něj rozvine plicní karcinom. To sice znamená, že 85–90 % těžkých kuřáků karcinom plic nedostane, neznamená to však, že ne onemocní a nezemřou předčasně – nikoli vinou karcinomu plic, nýbrž jiných nemocí, u nichž se kouření rovněž uplatňuje jako etiologický faktor (karcinom močového měchýře, karcinomy hlavy a krku, chronická bronchitida a emfyzém plic s jejich kardiovaskulárními důsledky; onemocnění periferních cév, ischemická choroba srdeční).

Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20x vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu než nekuřáci (riziková hranice je 200 000 vykouřených cigaret); záleží též na způsobu kouření a hloubce inhalace cigaretového kouře. Relativní riziko kuřáků proti nekuřákům je 13,3 (17,4 u mužů, 10,8 u žen).

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). Pokud jde o tzv. pasivní kouření, existuje dostatek přesvědčivých dat, svědčících o tom, že významná expozice může vést ke zvýšenému riziku plicní rakoviny i u nekuřáků. Největšímu riziku jsou vystaveny děti chronicky exponované cigaretovému kouři doma, nebo zaměstnanci pracující v zakouřeném prostředí. Příležitostná expozice cigaretovému kouři například v restauraci naproti tomu plicní karcinom nevyvolává. Relativní riziko pasivních kuřáků oproti nekuřákům je 1,5.

Existují však **expozice v pracovním prostředí**, které mohou riziko karcinomu zvyšovat: **azbest, těžké kovy jako rtuť, nikl, chróm, arzén, nikl; chlorované uhlovodíky, polycyklické aromatické uhlovodíky, nitrózoaminy, ionizující záření** (u horníků v uranových dolech je karcinom plic uznáván jako choroba z povolání) a **UV záření, chronická expozice různým prachům či radonu**.

Expozice azbestu a radonu se neomezují jen na profesionální příležitosti. **Azbest** býval a stále je součástí stavebních a izolačních materiálů i v některých současných velkých nemocnicích. Relativní riziko exponovaných osob je 1,4–2,6.

**Radon<sup>222</sup>** je inertní plyn, vznikající jako rozpadový produkt uranové řady. Rozpadem radonu vznikají radioaktivní prvky. Radon může pronikat do obytných domů z geologického podloží i z nevhodně použitých stavebních materiálů. Koncentrace v bytových nebo pracovních prostorách závisí na konstrukci budov a na kvalitě odvětrávání. Asi 2 % populace České republiky bydlí v domech se zvýšenou koncentrací radonu.

I když znečištěné ovzduší jistě nemá takový význam v etiologii bronchogenního karcinomu, jak sami kuřáci rádi tvrdí, je nutno připustit, že ekologicky nepříznivé vlivy, zejména vliv oxidu siřičitého, se rovněž uplatňují.

## SYMPTOMY 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.

---

## POČÁTEČNÍ SYMPTOMY Z LOKÁLNÍHO POSTIŽENÍ

---

## NOVĚ VZNIKLÝ DLOUHOTRVAJÍCÍ KAŠEL

Nejběžnějším symptomem primárního karcinomu plic je kašel. Jde-li o kašel nově vzniklý u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami a přetrvává-li déle než 3–4 týdny i přes léčbu bronchitidy, je to indikací k rentgenovému snímku hrudníku.

Kašel bývá zpravidla suchý, pouze u bronchioloalveolárního karcinomu se může vyskytovat kašel s expektorací vazkého hlenovitého sputa. V době stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu trpí kašlem asi 80 % nemocných.

---

## ZMĚNA CHARAKTERU CHRONICKÉHO KUŘÁCKÉHO KAŠLE

Protože většina nemocných s plicním karcinomem jsou kuřáci, často chápou kašel jako pouze “kuřácký”, byť třeba přechodně zhoršený. Takzvaný “kuřácký kašel” vsutku nemusí bezprostředně zvěstovat plicní karcinom, ale vždycky je něčím abnormálním. Nepřestane-li kuřák kouřit, měl by přinejmenším bedlivě sledovat charakter kašle a zejména jeho případnou změnu (větší frekvence, intenzita, úpornost, okolnosti výskytu).

---

## HEMOPTÝZA

Dalším symptomem, který zřídka bývá přehlédnut, je hemoptýza, k níž dochází, jakmile primární tumor eroduje bronchiální cévu. Hemoptýza se v době stanovení diagnózy vyskytuje asi u 20 % nemocných. Spíše než v masivní podobě přichází hemoptýza v podobě drobných krvavých nitek ve sputu. Obvykle se jedná jen o nepatrné nitky krve ve sputu, nikoliv o masivní vykašlávání krve.

---

## PNEUMONIE

Běžným příznakem, jímž se plicní karcinom projevuje, je pneumonie, která neregreduje po antibiotické léčbě, nebo má tendenci k obnovování ve stále stejné lokalizaci. K této takzvané retenční pneumonii dochází, je-li bronchus buďto utlačen zvenčí nebo obturován ve svém luminu; za překážkou pak snadno dochází k rozvoji infekce. Pneumonie se může projevovat klasickými symptomy – teplotou a kašlem s produkcí purulentního sputa. Proto je důležité u každého dospělého nemocného, byť se již cítí opět zdravý, provést kontrolní snímek plic za několik týdnů po prodělané pneumonii. Jestliže nedochází k přesvědčivé resorpci pneumonického infiltrátu, je zapotřebí podrobného vyšetření s cílem vyloučit bronchogenní karcinom. K obturaci a rozvoji infekce u dospělých pacientů může ovšem dojít i bez přítomnosti typických obtíží. Taková pneumonie, objevená víceméně náhodně, je příznakem obzvlášť neblahým.

---

## SYMPTOMY LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU

---

### BOLESTI NA HRUDNÍKU

Invaze nádoru do parietální pleury, svalstva, žebber nebo kůže se ohlašuje bolestí. Bolest na hrudníku zjistíme při správně odebrané anamnéze u 40 % nemocných. Je neurčitěho charakteru, často je vázána na kašel a nádech. Většinou souvisí s postižením pleury nebo nervových vláken, ale může být podmíněna i osteolýzou žebber. Bolest hrudní stěny je nejčastějším příznakem regionálního šíření plicního karcinomu.

---

#### BOLESTI ZPŮSOBENÉ INFILTRACÍ PLEXUS BRACHIALIS

Zvláštní lokalizaci představuje plicní hrot – zde přistupují k výše jmenovaným strukturám ještě plexus brachialis, jehož postižení prorůstajícím nádorem nebo infiltrovanými uzlinami může nemocnému způsobit kruté bolesti horní končetiny, a krční sympatická pletěň. Pacienti s tímto typem plicního karcinomu, zvaným Pancoastův tumor, jsou někdy zpočátku vyšetřováni a léčeni ortopedicky nebo neurologicky, někdy na úkor času potřebného ke stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu. Tzv. Pancoastův tumor má ještě další specifické projevy: tzv. Hornerův (Claude-Bernard-Hornerův) syndrom (= mióza – ptóza – enoftalmus) z postižení krční sympatické pletěně a syndrom horní duté žíly. Lokální nitrohrudní progresse tumoru někdy může indukovat i perikarditidu, poruchy srdečního rytmu, známky srdeční tamponády nebo srdečního selhávání, vznikající při prorůstání nádoru do perikardu a myokardu.

---

#### CHRAPOT A SYNDROM HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

Další charakteristickou oblastí lokálního šíření plicního karcinomu je mediastinum. Šíří-li se karcinom do mediastina, objevuje se především chrapot a syndrom horní duté žíly. Chrapot je jedním z nejčastějších symptomů spojených s lokálním šířením karcinomu. Nervus laryngeus recurrens, ovládající hlasivky, vychází z krční míchy, obtáčí velké cévy a vrací se k hlasívkám; ve svém mediastinálním úseku tedy může být ohrožen rostoucím nádorem nebo i zvětšenými uzlinami. Chrapot, způsobený útlakem rekurentu a parézou hlasivky, není doprovázen známkami infekce horních cest dýchacích, ani bolestí v krku.

Na opačné straně hrudníku probíhá v. cava superior, drenující hlavu a horní končetiny. Dojde-li k invazi tumoru na pravou stranu krku nebo zvětšení tamějších uzlin, může dojít k syndromu horní duté žíly, jenž se projevuje nejprve distenzí krčních žil a kuposledku otokem obličeje a krku (Stokesův límec) s cyanózou.

---

#### BOLESTIVÉ PLEURÁLNÍ DRÁŽDĚNÍ

Periferně rostoucí nádor se může projevit bolestí z pleurálního dráždění nebo z postižení rudní stěny. Dušnost se může výrazně zvětšit, podílí-li se na ní pleurální výpotek, jenž často doprovází periferně rostoucí nádory.

---

## KOMPRESIVNÍ PŘÍZNAKY

Regionální progrese může způsobit i stenózu průdušnice se stridorem, kompresi jícnu s polykacími obtížemi (obtížné či bolestivé polykání), již zmíněné poškození n. recurrens s chrapotem nebo parézu n. phrenicus (a příslušné poloviny bránice).

---

## DUŠNOST

Bývá přítomna u 30 % nemocných. Může být podmíněna růstem samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku, který je takového rozsahu, že utlačuje plicní parenchym. Pleurální výpotek může být vyvolán prorůstáním nádoru do pleurální dutiny, postižením pleury metastázami nebo obstrukcí lymfatických cév. Dušnost může být i důsledkem sekundární anémie.

---

## MIMOPLICNÍ PŘÍZNAKY

Mimoplicní příznaky jsou vždy projevem rozsáhlého onemocnění.

I když bronchogenní karcinom může metastazovat do kteréhokoli orgánu, nejnápadnější projevy vyvolávají metastázy do CNS (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anémie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté i četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé, a to i tehdy, když už je zřetelně hmatná hepatomegalie. Mnohočetné metastázy do jater se mohou projevit ikterem a další hepatobiliární symptomatologií. Udává se, že vzdálené metastázy nacházíme u 50 % spinocelulárních karcinomů, u 80 % adenokarcinomů a u 95 % malobuněčných karcinomů.

---

## PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

Paraneoplastické syndromy lze očekávat u 10 – 20% nemocných s rakovinou plic. Jsou tak označovány vzdálené projevy, které nejsou způsobeny přímou invazí primárního tumoru nebo metastáz, ale tvoří heterogenní skupinu příznaků a projevů sdruženou s maligním nádorem. V patogenezi paraneoplastických syndromů 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. Paraneoplastický syndrom zahrnuje specifické metabolické, hematologické, kardiovaskulární, endokrinologické, kožní a neuromuskulární projevy, které jsou s nádorem v nepřímém vztahu. Nález vlastního nádoru mohou předcházet o řadu měsíců, jindy se objeví až v průběhu choroby. Obecně u plicní rakoviny jsou paraneoplastické příznaky poměrně časté, výrazněji pak zejména právě u malobuněčné formy. V tabulce 3.1 je uveden přehled nejčastějších paraneoplastických syndromů.



**Tabulka 3.1 Vybrané paraneoplastické syndromy u rakoviny plic**

Skupinová klasifikace	Syndrom	Sekreční produkt nebo protilátka	Nejčastější typ nádoru
<b>Endokrinní a metabolické</b>	Cushingův syn. SIADH hyperkalcémie gynekomastie karcinoidový syn.	ACTH ADH PTH (ne vždy) Beta – HCG serotonin	malobuněčný malobuněčný spinocelulární malobuněčný karcinoid
<b>Kostní a pojivové</b>	paličkovité prsty, hypertrofická osteoartropatie		spinocelulární spinocelulární
<b>Neurologické</b>	periferní neuropatie Lambert-Eatonův myastenický syn.	Anti-Hu Anti-VGCC	malobuněčný malobuněčný
<b>Hematologické</b>	anémie leukocytóza trombocytóza koagulopatie	CSF CSF	
<b>Kardiovaskulární</b>	migrující tromboflebitidy nebakteriální trombotická endokarditida		adenokarcinom

SIADH – syndrom zvýšené sekrece antidiuretického hormonu (ADH)

ACTH – adrenokortikotropní hormon, beta – HCG – beta podjednotka choriového gonadotropinu, PTH – parathormon, anti-Hu – protilátka proti 35-40 kD neuronálnímu nukleoproteinu, anti-VGCC – protilátka proti kalciovému kanálu závislému na voltáži (Voltage-gated calcium channel) na presynaptické membráně periferních cholinergních nervových zakončeních, CSF – hemopoetické růstové faktory

Vztah mezi přítomností paraneoplastických syndromů a prognózou onemocnění není jednoznačný. Podle dostupných studií přítomnost syndromu zvýšené sekrece ADH (antidiuretický hormon) neovlivnila přežití 350 nemocných a malobuněčným plicním karcinomem. Naopak negativní prognostický vliv Cushingova syndromu byl nalezen u nemocných s malobuněčným plicním karcinomem.

## 3.5 STANOVENÍ DIAGNÓZY

### 3.5.1 FYZIKÁLNÍ (KLINICKÉ) VYŠETŘENÍ

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, přízvuknými 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 plícemi. 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

### 3.5.2 ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ HRUDNÍKU

#### ZADOPŘEDNÍ A BOČNÍ SKIAGRAM HRUDNÍKU

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, vyšší 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 tkáně. 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 transtorakální punkce.

#### CT VYŠETŘENÍ PLIC A MEDIASTINA

CT má vyšší rozlišovací schopnost než rentgenový snímek. CT vyšetření 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 infiltraci. 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)

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

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. Bohužel nevýhodou této metody je její omezená dostupnost a velké ekonomické náklady. 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 specifikou obou metod a přispívá k významné časové úspoře a urychlení diagnosticko-terapeutického procesu.

---

## DOPLŇKOVÁ VYŠETŘENÍ PRO STANOVENÍ ROZSAHU NEMOCI

---

### VYŠETŘENÍ BŘIŠNÍ DUTINY A RETROPERITONEA

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.

---

#### CT MOZKU

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

---

#### STERNÁLNÍ PUNKCE, TREPANOBIOPSIE

Indikace je zvažována u pacientů s limitovanou formou malobuněčného bronchogenního karcinomu v případě, že byla vyloučena diseminace v jiných orgánech. Kromě nemocných zařazených do klinických studií by vyšetření kostní dřevě mělo být prováděno jen v případě zjištěných závažných poruch krevního obrazu. Průkaz metastatických buněk v kostní dřevě je při běžném morfologickém vyšetření možný jen při jejich větším počtu.

Pro ilustraci problému uvádíme, že senzitivita průkazu diseminace v kostní dřevě může být zvýšena použitím monoklonálních protilátek proti nádorovým antigenům. To je však dosud experimentální vyšetření, které by mohlo být přínosné pro indikaci vysokodávkované chemoterapie s následnou transplantací kostní dřevě u nemocných s limitovaným onemocněním. Novým, zatím experimentálním, přístupem je vyšetřování mikrometastáz v kostní dřevě s využitím monoklonálních protilátek u těch nemocných, jimž byl radikálně resekován nemalobuněčný bronchogenní karcinom.

---

#### RYŠETŘENÍ PŘED PLÁNOVANOU RESEKCI BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

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 funkčního spirometrického vyšetření a analýzy

krevních plynů. Na základě zjištěných výsledků stanoví odborník, jak velký resekční zákrok je možno provést.

Uvedená vyšetření se v indikovaných případech doplňují o vyšetření difuzní kapacity, případně ventilačně perfuzní scintigrafií 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 kardiovaskulárním onemocněním.

---

## BRONCHOSKOPIE

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 průběhu nemoci a provádět paliativní terapeutické zákroky.

Makroskopické změny v bronchiálním stromu mohou být přímé (intrabronchiální růst nádoru ve formě plošné infiltrace či exofytu) nebo nepřímé, podmíněné tlakem nádorové masy na stěnu (deformace a zúžení bronchu, rozšíření bronchiální kariny). Bronchoskopické kontroly jsou důležitou součástí sledování nemocných léčených chirurgicky i konzervativně. U nemocných po kurativní resekci se provádějí v pravidelných (zpočátku 3–6měsíčních intervalech) s cílem časného záchytu případné recidivy v pahýlu. U konzervativně léčených nemocných je důležitost bronchoskopického vyšetření při hodnocení úspěchu léčby a sledování dalšího vývoje po léčbě rovnocenná vyšetření rentgenologickému.

Cílem terapeutických bronchoskopických zákroků je zmírnění příznaků vyvolaných endobronchiálními projevy nádoru u symptomatických nemocných, především dušnosti, kašle a opakovaní a retenčních zánětů, které vedou ke vzniku atelaktázy. Endobronchiálně rostoucí patologickou tkáň můžeme snést mechanicky nebo pomocí **laseru**, ošetřit ji **kryo-** či **elektrokauterem**. Extrabronchiálně uložený tumor může dobře reagovat na **endobronchiální radioterapii – brachyterapii**, která může být i dalším krokem prodlužujícím příznivý výsledek snesení endobronchiálního nádoru. Významná stenóza centrálních dýchacích cest je vhodnou indikací k zavedení **endobronchiálního stentu**.

Relativně novou bronchoskopickou metodou, která je využívána k zpřesnění diagnostiky karcinomu plic je **endobronchiální ultrazvuk**, pomocí kterého cíleně odebíráme materiál z lézí, které naléhají na bronchiální stěnu zvěňčí. 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.

## DALŠÍ DIAGNOSTICKÉ METODY

### TORAKOSKOPIE

Torakoskopie zažila v poslední době velkou renesanci a nyní je významnou 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 TRANSTORAKÁLNÍ BIOPSIE

Provádí se pod rentgenologickou kontrolou, s výhodou pod CT. Dříve šlo o odběry cytologické, rozvoj instrumentaria však nyní umožňuje získat histologicky hodnotitelný vzorek. Umožňuje diagnostikovat solitární intrapulmonální útvary či infiltráty.

### ODBĚR SPUTA NA CYTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Vzhledem k nízké výtěžnosti 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.

## MORFOLOGIE

Porucha regulace diferenciac pluripotentní kmenové buňky může vést k rozvoji epiteliální dysplazie, metaplazie, hyperplazie nebo ke vzniku maligního epiteliálního nádoru. Bronchogenní karcinom je většinou heterogenní nádor obsahující maligní buňky v různém stupni diferenciac, 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 tabulce 3.2.

Tabulka 3.2 Histologické typy bronchogenního karcinomu

	Muži	Ženy
<b>NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM</b>		
spinocelulární karcinom	40 %	20 %
adenokarcinom	24 %	46 %
• acinární		
• papilární		
• brochoalveolární		
• solidní hlenotvorný		
velkobuněčný karcinom	7 %	8 %
• obrovskobuněčný karcinom		
• karcinom z jasných buněk		
smíšené karcinomy	7 %	6 %
• adenoskvamózní karcinom		
• mukoepidermoidní		
• adenoidně cystický karcinom		
nediferencovaný karcinom		
<b>MALOBUNĚČNÝ KARCINOM</b>		
	22 %	20 %
WHO klasifikace malobuněčného karcinomu	IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) klasifikace malobuněčného karcinomu	
malobuněčný karcinom	malobuněčný karcinom bez nemalobuněčné komponenty	
intermediární karcinom	malobuněčný s velkobuněčnou komponentou	
kombinovaný karcinom	malobuněčný s podílem adeno nebo spinocelulárního karcinomu	

### SPINOCELULÁRNÍ KARCINOM

Tento typ představuje 30–40 % epiteliálních 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 diferenciaci, 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 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 difuzní pneumonickou formou, jež často postihuje obě plíce. 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

Vyskytuje se v 10–15 %. Charakteristickým rysem tohoto nádorového typu je nepřítomnost diferenciací 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 obsahují neurosekreční granula. Tento rys je společný i některým malobuněčným karcinomům. Prognóza velkobuněčného karcinomu se přibližuje adenokarcinomu.

---

#### MALOBUNĚČNÝ KARCINOM

Vyskytuje se v 20–25 %. Výrazným rizikovým faktorem je kouření a v poněkud menší míře i radioaktivní záření. Ve vyšší míře se vyskytuje u osob, které byly ve styku s radonem, nebo u horníků v uranových dolech. Jedná se o epiteliální nádor charakterizovaný přítomností kulatých nebo oválných malých buněk s výrazným jádrem a malým množstvím cytoplazmy. Nádorové buňky často obsahují neurosekreční granula. Chemické látky v těchto granulích jsou zodpovědné za neuroendokrinní aktivitu. Tvoří neuron specifickou enolázu, která je používána jako nádorový marker pro malobuněčnou rakovinu, i dalších neurokrinní látky (chromogranin, serotonin, synaptofysin). Malobuněčný karcinom má již v počátečních stádiích onemocnění výraznou tendenci vytvářet lymfogenní i hematogenní metastázy. Dle upravené klasifikace z roku 1999 se rozlišuje malobuněčný karcinom a kombinovaný malobuněčný karcinom, obsahující elementy nemalobuněčného karcinomu (spinocelulární karcinom, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom). Morfologické subtypy podle WHO klasifikace se neliší v prognóze, dle IASLC klasifikace má smíšená forma malobuněčné s velkobuněčnou komponentou ještě horší prognózu než čistě malobuněčný tumor.

---

#### NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY PLIC

Pomocí imunohistochemických metod a elektronové mikroskopie byla definována skupina nádorů produkujících neurokrinní látky – chromogranin, serotonin, synaptofysin. Neuron-specifická enoláza není považována za vhodný neuroendokrinní marker. Neuroendokrinní aktivita byla prokázána především u asi 75 % malobuněčných karcinomů a některých velkobuněčných karcinomů. Schopnost tvorby neurokrinních látek vykazuje i karcinoid. Výjimečně se neuroendokrinní aktivita prokazuje i u spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu.



## LÉČBA MALOBUNĚČNÉHO BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

Doporučení pro léčbu se odvíjí od klinických stadií. Základními postupy léčby malobuněčného karcinomu je:

- chemoterapie,
- radioterapie cílená na tumor a metastázy,
- preventivní ozáření mozku,
- chirurgické zákroky.

Léčba by se měla principiálně lišit ve své intenzitě u pacientů se vzdálenými metastázami, kde má jen vysloveně paliativní potenciál, od léčby pacientů s limitovaným onemocněním, kde může mít cíl kurativní, viz schéma 3.1.

### KLINICKÁ STADIA MALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU

Pro malobuněčný bronchogenní karcinom se v klinické praxi používá zjednodušené klasifikace, i když i zde princip TNM klasifikace zůstává stejný. Malobuněčný karcinom je dělen do dvou skupin podle VALG (*Veterans Administration Lung Cancer Study Group*):

- **Limitované stadium** (*Limited disease – LD*). Jde o onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a s/bez ipsilaterálního výpotku, které může být zavzato do jednoho ozařovacího pole.
- **Extenzivní stadium** (*Extensive disease – ED*) – všechny ostatní formy onemocnění.

Mimo tuto klasifikaci existují i jiné, například Marburgská, která používá následující stadia: *very limited disease* (VLD), *limited disease* (LD), *extensive disease I* (ED-I *extensive disease IIA*, *extensive disease IIB*). V praxi se však používá častěji první, výše uvedená jednodušší klasifikace.

**Léčba limitovaného onemocnění malobuněčného karcinomu plic**

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

**Vhodné chemoterapeutické režimy pro léčbu limitované formy malobuněčného bronchogenního karcinomu**

<b>Cisplatina nebo karboplatina etoposid</b>	80 mg/m <sup>2</sup>	D 1
	AUC 5	D 1
	100 – 120 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3
	- interval 21 dnů	
<b>Cyklofosfamid doxorubicin etoposid</b>	1000 mg/m <sup>2</sup>	D 1
	45 mg/m <sup>2</sup>	D 1
	100 mg/m	D 1, 2, 3
	- interval 21 dnů	
<b>Ifosfamid etoposid cisplatina</b>	1200 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3, 4
	75 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3, 4
	20 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3, 4
	- interval 21 dnů	
<b>Ifosfamid + Mesna karboplatina etoposid</b>	5000 mg/m <sup>2</sup>	D 1 kontinální inf.
	400 mg/m <sup>2</sup>	D 1
	100 mg/m <sup>2</sup>	D 1, 2, 3
	- interval 21 dnů	

## CHIRURGICKÁ LÉČBA LIMITOVANÉHO ONEMOCNĚNÍ

Resekce primárního nádoru je zcela výjimečně indikována u primárních nádorů dle TNM klasifikace v rozsahu T1-2 N0(1) M0. K vyloučení postižení mediastinálních uzlin by mělo být provedeno doplňující vyšetření (mediastinoskopie, videoasistovaná torakoskopie nebo PET). Pacienti s předoperačně zjištěným postižením N2 uzlin nejsou indikováni k resekci primárního tumoru. Po radikální resekci primárního nádoru je indikována chemoterapie i za předpokladu, že v resekátu nebyly histologicky prokázány metastázy v N1 nebo N2 uzlinách. Při pozitivním průkazu diseminace v N1 nebo N2 uzlinách by měla být podána konkomitantní chemoradioterapie stejným způsobem jako u limitovaného onemocnění. Adjuvantní léčbu lze doplnit o profylaktické ozáření neurokrania.

## LÉČBA EXTENZIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ MALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Kombinovaná chemoterapie významně prodlužuje přežití nemocných v extenzivním stadiu malobuněčného karcinomu. Užívají se stejná kombinovaná schémata jako v léčbě limitované formy. Délka 1. linie chemoterapie by neměla přesáhnout 6 sérií. Za standardní režim lze v současnosti považovat kombinaci etoposidu a cisplatiny nebo karboplatiny. Ostatní, v minulosti používané režimy (viz přehled režimů u limitované formy SCLC), nevykazovaly vyšší léčebnou odpověď či delší přežití. V roce 2002 byla japonskými autory publikována randomizovaná studie fáze 3 srovnávající režim cisplatina + etoposid oproti režimu cisplatina + irinotekan. V obou ramenech byly podávány 4 série chemoterapie. Skupina pacientů léčených irinotekanem a cisplatinou vykázala delší medián přežití (12,8 měsíců oproti 9,4 měsícům) a výrazně lepší 2-leté přežití (19,5% oproti 5,2%). Lokální ozáření hrudníku u nemocných s extenzivním onemocněním nezlepšuje přežití a není u extenzivního onemocnění indikováno. Radioterapie je vhodná v rámci léčby syndromu horní duté žíly nebo v jiné paliativní indikaci – např. symptomatická léčba kostních metastáz či radioterapie mozkových metastáz.

U nemocných ve špatném klinickém stavu lze podávat v monoterapii etoposid. Monoterapie však vykázala v randomizovaných studiích ve srovnání se standardní kombinovanou léčbou horší léčebnou odpověď i kratší přežití.

### Profylaktické ozáření neurokrania

Nemocní i po dosažení kompletní remise mají vysoké riziko (až 60%) vzniku mozkových metastáz v průběhu 2-3 let po ukončení léčby primárního nádoru. Profylaktické ozáření mozku u pacientů v kompletní remisi nebo u pacientů s výranou parciální remisí dávkou 24 – 36 Gy snižuje riziko vzniku metastáz v CNS až o 50%. Metaanalýza 7 randomizovaných studií hodnotících efekt preventivního ozáření mozku prokázala nižší frekvenci vzniku mozkových

metastáz, delší čas do progresu a zlepšení 3-letého přežití z 15% na 21%. Dle provedených retrospektivních hodnocení se ukazuje, že u pacientů, kteří dlouhodobě přežívají v kompletní remisi ( $\geq 2$  roky) dochází ke zhoršování mentálních funkcí. Dosud provedené prospektivní studie neprokázaly, že by toto zhoršení bylo ovlivněné profylaktickým ozářením mozku. Profylaktické ozáření neurokrania není vhodné u pacientů ve špatném celkovém stavu, v pokročilém věku a s poruchou mentálních funkcí.

### **Léčba recidivy malobuněčného karcinomu (léčba 2. linie)**

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

---

### **DOBA TRVÁNÍ CHEMOTERAPIE**

Léčebné protokoly doporučují 4–6 cyklů chemoterapie. Větší počet cyklů, stejně jako podávání takzvané udržovací cytostatické léčby, nemá vliv na prodloužení doby přežití.

---

### **RADIOTERAPIE**

---

#### **RADIOTERAPIE U LIMITOVANÉHO STADIA**

U limitovaného stadia onemocnění je radioterapie v kombinaci s chemoterapií dnes považována za standardní léčebný postup. Lze zvolit buď radioterapii po ukončení chemoterapie, nebo přistoupit k takzvané konkomitantní (souběžné) radiochemoterapii nebo chemoradioterapii. Ozařuje se v dávce 45 až 50 Gy. Konkomitantní chemoradioterapie způsobuje více lokálních nežádoucích účinků, zejména výraznější myelotoxicitu a esofagitidu, ale dle některých studií dosahuje lepších výsledků. Nejednotné výsledky dosavadních studií však neumožňují jednoznačné doporučení, proto načasování radioterapie a chemoterapie závisí na názorech a zkušenostech jednotlivých pracovišť.

Radioterapie jednoznačně zlepšuje lokální kontrolu tumoru a dle metaanalýzy klinických studií vede k malému, avšak statisticky významnému prodloužení přežití.

## RADIOTERAPIE U EXTENZIVNÍHO STADIA

U extenzivního stadia onemocnění má radioterapie význam pro paliaci příznaků, analgetické zevní ozáření metastatického postižení páteře, podkožních metastáz včetně periferní lymfadenopatie, které mohou způsobovat lokální algické projevy. Součástí paliativní léčby je i zevní radioterapie mozku při metastatickém postižení CNS.

## PREVENTIVNÍ OZÁŘENÍ MOZKU

Preventivní ozáření mozku je v současnosti indikované u nemocných s malobuněčným karcinomem plic v limitovaném stadiu onemocnění a s kompletní remisí jako adjuvantní léčba, neboť u 20–40 % pacientů jsou mozkové metastázy prvním příznakem recidivy. Ozáření mozku trojnásobně snižuje riziko vzniku mozkových metastáz, rozdíl ve dvouletém přežití je + 7 % ve prospěch ozářených. Ozáření nemá vliv ani na morfologické, ani funkční vlastnosti mozku. Doporučované dávky nejsou jednotné, většinou se doporučuje klasická frakcionace 30 Gy v 15 frakcích (jednotlivá ložisková dávka 2,0 Gy) nebo 24 Gy v osmi frakcích (jednotlivá ložisková dávka 3,0 Gy).

## CHIRURGIE

### CHIRURGICKÁ LÉČBA LIMITOVANÉHO ONEMOCNĚNÍ

Resekce primárního nádoru je zcela výjimečně indikována u primárních nádorů dle TNM klasifikace v rozsahu T1-2 N0(1) M0. K vyloučení postižení mediastinálních uzlin by mělo být provedeno doplňující vyšetření (mediastinoskopie, videoasistovaná torakoskopie nebo PET). Pacienti s předoperačně zjištěným postižením N2 uzlin nejsou indikováni k resekci primárního tumoru. Po radikální resekci primárního nádoru je indikována chemoterapie i za předpokladu, že v resekátu nebyly histologicky prokázány metastázy v N1 nebo N2 uzlinách. Při pozitivním průkazu diseminace v N1 nebo N2 uzlinách by měla být podána konkomitantní chemoradioterapie stejným způsobem jako u limitovaného onemocnění. Adjuvantní léčbu lze doplnit o profylaktické ozáření neurokrania.

## ZÁCHRANNÝ CHIRURGICKÝ ZÁKROK

Za záchranný chirurgický zákrok je považována resekce nádoru s nedostatečnou léčebnou odpovědí na předchozí chemoterapii a radioterapii u pacientů v dobrém klinickém stadiu a s limitovaným onemocněním. Toto řešení připadá v úvahu jen u malého počtu pacientů. Vzhledem k tomu, že v jednotlivých případech tak bylo dosaženo dlouhého přežití, je nutné u vhodných pacientů zvážit i tento postup.

## PROGNÓZA PACIENTŮ S MALOBUNĚČNÝM BRONCHOGENNÍM KARCINOMEM

Prognóza nemocných závisí na stadiu onemocnění v době stanovení diagnózy. Léčebná odpověď na chemoterapii bývá dosahována u 80–90 % léčených pacientů bez ohledu na původní rozsah nemoci. Je však jen dočasná, u většiny nemocných dojde ke vzniku recidivy.

### LIMITOVANÉ STADIUM ONEMOCNĚNÍ

Bez léčby ..... medián přežití 3 měsíce

Chemoterapie ..... medián přežití 12–14 měsíců

Chemoterapie + radioterapie ..... medián přežití 14–16 měsíců

přežití 1 rok - 83 %      2 roky - 44 %      5 let - 23 %

### EXTENZIVNÍ STADIUM ONEMOCNĚNÍ

Bez léčby ..... medián přežití 6 týdnů

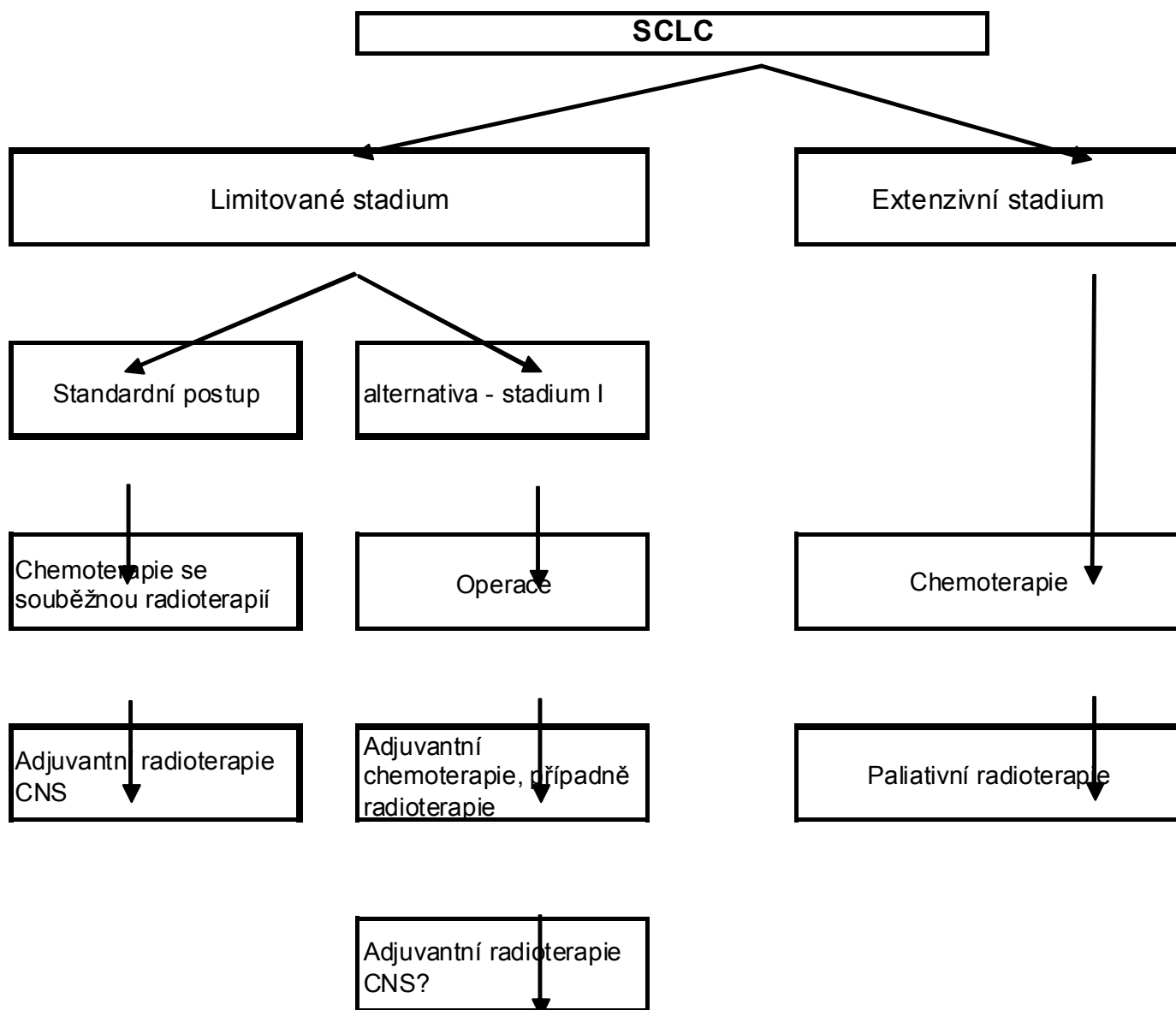
Chemoterapie ..... medián přežití 7,8 měsíců

Chemoterapie PE + nové léky :      medián přežití 10,6 měsíců

Přežití 2 roky 5 %

**Schéma 3.1 zobrazuje léčebné postupy**

**Hlavní principy léčby malobuněčného bronchogenního karcinomu**



## LÉČBA NEMALOBUNĚČNÉHO BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

### KLINICKÁ STADIA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU

Rozsah nádorového onemocnění se hodnotí dle mezinárodně platného systému TNM klasifikace a z něho odvozených klinických stadií. Klasifikace TNM pro bronchogenní karcinom je uvedena v tabulkách 3.2 a 3.3. Používá se pro nemalobuněčný karcinom.

**Tabulka 3.2 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 následujících 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 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.

**Tabulka 3.3 Klinická stadia dle UICC a AJCC, revize z roku 1997**

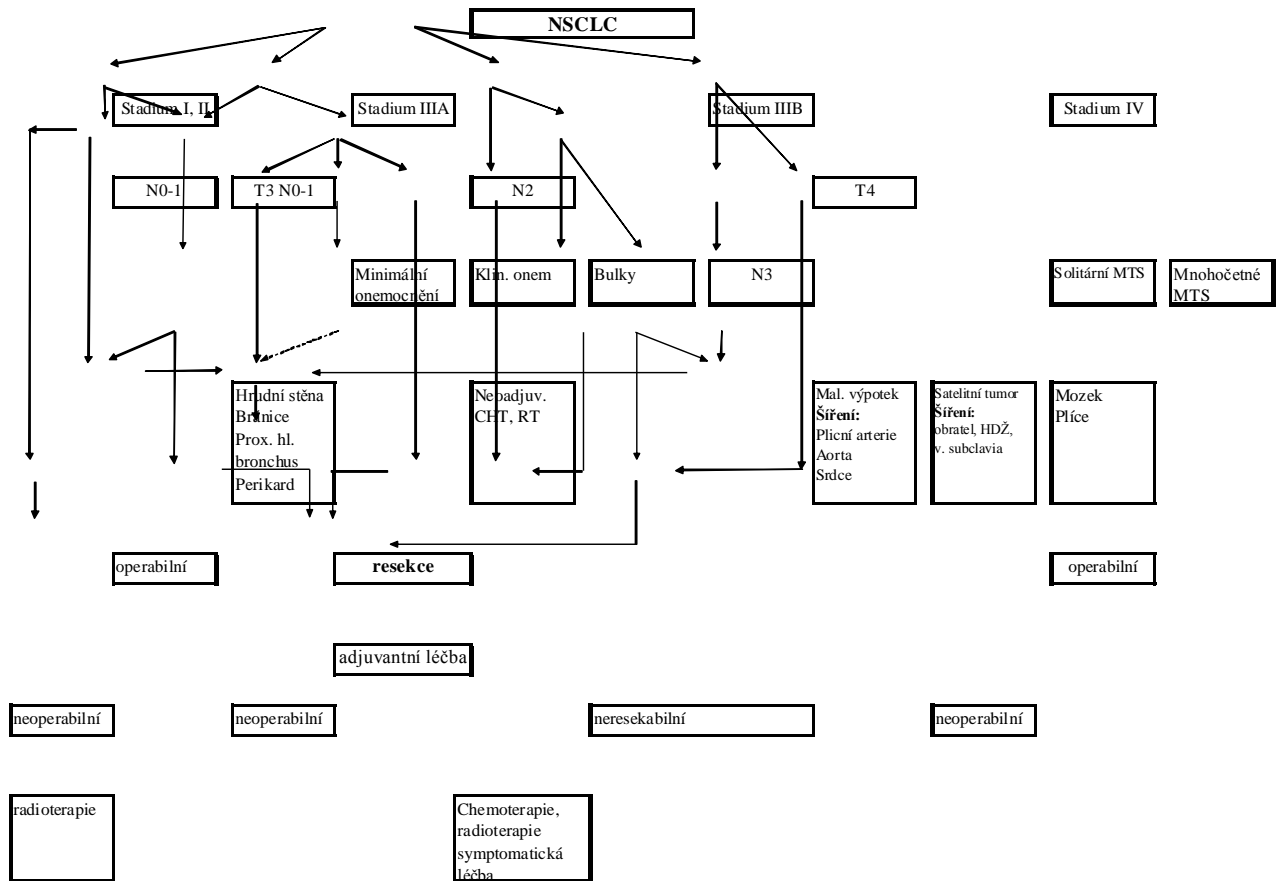
<b>Okultní karcinom</b>	TX	N0	M0	<b>Stadium IIIA</b>	T1 T2 T3 T3	N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0
<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stadium IIIB</b>	jakékoliv T T4	N3 jakékoliv N	M0 M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0	<b>Stadium IV</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
<b>Stadium IB</b>	T2	N0	M0				
<b>Stadium IIA</b>	T1	N1	M0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



## LÉČBA DLE KLINICKÝCH STADIÍ

Hlavní principy léčby nemalobuněčného karcinomu plic jsou patrné z následujícího schématu

### Hlavní principy léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu



### STADIUM I, II, T1-2 N0-1 M0

Kurativní léčbou 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 kontraindikacemi 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 5-ti leté

přežití 32-60%. U pacientů s resekovanými nádory stadia I/II bylo metaanalýzou randomizovaných studií zjištěno snížení 2-letého 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.

### **Lokálně pokročilé, operabilní onemocnění (T3-4 N0-1 M0)**

#### **T3 N0-1 M0 – apikálně lokalizovaný (Pancoastův tumor)**

Onemocnění vykazuje menší tendenci k systémovému metastázování. Kurativní léčba nádorů nepostihující 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 resekci reziduálního onemocnění.

#### **T3-4 N0-1 M0**

U indikovaných nemocných je možné zvažovat radikální resekci 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.

## Stadium 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 resekátu. 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 5ti leté přežití 15-30%. U potenciálně operabilních pacientů by měla být zvažována neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem. Ve 2 randomizovaných studiích (celkem zařazeno 120 pacientů) předoperační chemoterapie vedla k 3-násobnému prodloužení mediánu přežití ve srovnání s pouhou resekci. 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 stádia primárního nádoru a uzlin.

U neradikálně resekovaných nemocných (mikroskopické nebo makroskopické reziduum – R1, R2) je vhodná lokální radioterapie a 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 cisplatina a vinorelbin nebo karboplatina 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.

### **Stadium IIIB, jakékoliv T N3 M0, T4 jakékoliv N M0**

Ve stadiu IIIB nebyl prokázán přínos resekce tumoru ve vztahu k celkovému přežití. Pouze ve výjimečných případech lze zvažovat resekci nádoru, pokud se jedná o T4 N0-1 M0 (viz. výše).

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.

### **Klinické stadium 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 karboplatiny) s jedním z následujících cytostatik:

- docetaxel
- gemcitabin
- paklitaxel

- vinorelbin

Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná. Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatiny nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70-75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty.

#### **Příklady vhodných chemoterapeutických režimů:**

- Paklitaxel 180 mg/m<sup>2</sup>  
Karboplatina AUC 5-6  
- interval 21 dnů
- Docetaxel 80-100 mg/m<sup>2</sup>  
Karboplatina AUC 5  
- vše D1, interval 21 dnů
- Vinorelbin 25-30 mg/m<sup>2</sup> D 1, 8  
Cisplatinu 80 mg/m<sup>2</sup> D1  
- interval 21 dnů
- Vinorelbin 25-30 mg/m<sup>2</sup> D 1, 8  
Karboplatina AUC 5-6 D 1  
- interval 21 dnů
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> D1,8  
Cisplatinu 80 mg/m<sup>2</sup> D1  
- interval 21 dnů
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> D1,8  
Karboplatina AUC 5-6 D1  
- interval 21 dnů
- Karboplatina AUC 5-6 D1  
Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> D1,2,3

- interval 21 dnů

Kombinace cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> D1 a etoposid 120 mg/m<sup>2</sup> D1,2,3,- interval 21 dnů byla používána počátkem 90 let 20. století.

## MONOTERAPIE

- Docetaxel 80-100 mg/m<sup>2</sup>  
- interval 21 dnů  
Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> – týdně 6x, poté 2 týdenní pauza
- Paklitaxel 180 mg/m<sup>2</sup> – týdně 6x, poté 2 týdenní pauza  
- interval 21 dnů
- Vinorelbin 25-30 mg/m<sup>2</sup> inj D 1, 8  
interval 21 dnů
- Vinorelbin per os  
60 mg/m<sup>2</sup> první 2 týdny  
80 mg/m<sup>2</sup> v dalších týdnech 4-6x, poté 2 týdenní pauza
- Gemcitabin 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> D 1, 8, 15, interval 28 dnů, nebo aplikace D 1, 8 v intervalu 21 dnů

## Chemoterapie 2.linie (2. řady)

Chemoterapie 2. linie u nemocných v dobrém klinickém stavu zlepšuje symptomatickou kontrolu onemocnění. V randomizovaných klinických studiích bylo ve srovnání s podpůrnou léčbou prokázáno delší přežití. 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 3 týdenním podání vykázal 1-leté 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 1-leté přežití 19-21%. Nové cytostatikum pemetrexed (Alimta) bylo testována ve 2. linii léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. V randomizované studii fáze 3 byl srovnáván pemetrexed a docetaxel ve 2. linii léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. U obou skupin byla zjištěna srovnatelná léčebná odpověď (9,1% u pemetrexedu a 8,8% u docetaxelu), a taktéž srovnatelný medián přežití (8,3 měsíce pro pemetrexed a 7,9 měsíců pro docetaxel). Pemetrexed vykázal příznivější profil toxicity. Na základě této randomizované studie je pemetrexed (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 jak 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 epiteliální 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 epiteliální 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 a 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.

Dalším biologickým preparátem nadějným v léčbě NSCLC je **protilátka, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGFR**. Jedná se o **bevacizumab** (Avastain). 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 nedlaždicobuněčným NSCLC **již v první linii po stanovení diagnózy**.



## Prognóza pacientů s nemalobuněčným karcinomem

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 jak 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, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný .”

---

### CHIRURGICKÉ PLICNÍ VÝKONY U KARCINOMU PLIC

Pneumochirurgický výkon je obvykle součástí komplexní léčby nemocného s bronchogenním karcinomem. Operace může být prvním terapeutickým krokem, po němž bude následovat případná další léčba, nebo druhým terapeutickým krokem, kterému předchází neoadjuvantní léčba (léčba cytostatiky či zářením).

---

### PŘÍSTUPOVÉ CESTY

Jako přístupová cesta k nitrohrudním orgánům slouží v pneumochirurgii:

- torakotomie,
- torakoskopie,
- videoasistovaný torakotomický přístup (VATS),
- mediastinoskopie,
- sternotomie.

---

### TORAKOTOMIE

je v současné době nejčastější a obvykle i standardní přístupovou cestou k plicní tkáni. Strana torakotomie je logicky identická se stranou patologicky změněné plíce. Rozlišujeme torakotomii anterolaterální, posterolaterální a parasternální.

---

## TORAKOSKOPIE

je výkonem, jehož historie se počítá již od prvního desetiletí dvacátého století. O podobě, v jaké je tento výkon užíván nyní, bychom měli hovořit spíše jako o videotorakoskopii. Jde o výkon v pneumochirurgii dnes již nenahraditelný, avšak jeho užití je limitováno celou řadou faktorů.

---

## VIDEOASISTOVANÁ TORAKOSKOPIE (VATS)

je výkonem rozšiřujícím možnosti torakoskopie – lze říci, že je kombinací mezi torakoskopií a klasickou torakotomií, což umožňuje rozšíření přístupových a tím i terapeutických možností torakoskopie.

---

## MEDIASTINOSKOPIE

byla až do nedávna výkonem užívaným prioritně v oboru otorinolaryngologie k diagnostice a odběru vzorku tkáně k biopsii v prostoru horního předního mediastina. Současný rozvoj techniky přinesl možnost videomediastinoskopie a operační mediastinoskopie. Možnosti tohoto přístupu jsou však limitovány především prostorem mezihrudí.

---

## STERNOTOMIE

není výkonem užívaným pouze v kardiochirurgii nebo v chirurgii mediastina, avšak umožňuje operační dostupnost i při výkonech pneumochirurgických. Jde o optimální přístup například k odstranění thymomu.

---

## ZÁKLADNÍ TYPY PNEUMOCHIRURGICKÝCH VÝKONŮ

### PNEUMONEKTOMIE

Jde o nejrozsáhlejší typ pneumochirurgického výkonu redukcí plicní tkáň. Tato operace je indikována při postižení plicí v takovém rozsahu, že výkon menšího rozsahu by již nebyl dostatečně extenzivní, tedy odstraňující patologické ložisko lokalizované v plicním parenchymu nebo v některém z bronchů. Tento výkon indikujeme obvykle nemocným s tzv. centrální formou patologického procesu.

Princip pneumonektomie spočívá (schematicky zjednodušeno) v torakotomii, dále v izolaci všech struktur příslušných pro operovanou stranu plicí – cévní kmeny (a. pulmonalis a vv. pulmonales) a hlavního bronchu (bronchus principalis). Při pravostranné pneumonektomii odstraňujeme tři plicní laloky (tedy asi 65 % z celkového plicního parenchymu), levostranná pneumonektomie směřuje k odstranění dvou plicních laloků (cca 45 %).

Ošetření centrálních pahýlů hlavního bronchu a cévních kmenů je velmi významnou součástí každého resekcčního výkonu na plíci, kterým mj. předcházíme vážným, mnohdy až smrtícím komplikacím při poruše uzávěru cévního (závažné, rychlé a masivní krvácení) nebo bronchiálního (bronchopleurální píštěl a pleurální empyém). Obě tyto komplikace patří k nejobávanějším a nejzávažnějším v pneumochirurgii.

Standardní součástí pneumonektomie je pooperační hrudní drenáž, která je pouze pasivní a slouží v časném pooperačním období především k odvodu sekretu, jenž se v pleurální kavitě tvoří a při insuficientní drenáži by vedl k řadě závažných pooperačních komplikací. Aktivní hrudní drenáže nepoužíváme především z obav před výraznou akutní dislokací mediastina a jeho orgánů směrem do operovaného hrudníku, což by přinášelo potíže zejména kardiálního původu. V pozdějším pooperačním období nahrazujeme, v případě potřeby, pleurální drenáž jednorázovými pleurálními punkcemi.

Pneumochirurgický výkon lze extenzivně (v indikovaných případech) rozšířit na:

- součásti mediastina – mediastinální pleuru, srdce (perikard, stěnu srdečních síní, cévní odstupy), velké cévní kmeny, jícen, tracheu; lymfadenektomii, spolu s odstraněním související tukové tkáně mediastina, považujeme v současné době již za standard každého pneumochirurgického onkologického výkonu kurativní povahy;
- hrudní stěnu – parietální pleuru, měkké tkáně hrudní stěny, skelet hrudní stěny apod.

Za standardní součást každého pneumochirurgického kurativního výkonu uskutečněného z důvodu bronchogenního karcinomu považujeme v současné době tzv. extenzivní mediastinální lymfadenektomii. Jde o pečlivé, systematické a cílené odstranění skupin lymfatických uzlin od oblasti horní hrudní apertury až po bránici.

Názory na extenzivní lymfadenektomii se různí. Někteří autoři ji považují za pouhý “dokonalejší staging patologického pneumoonkologického procesu”, který sám o sobě nemá valného významu pro délku přežití nemocného, avšak může být exaktní indikací k zavedení adjuvantní terapie. Druhým extrémním názorem je úvaha druhé skupiny pneumochirurgů, kteří mediastinální lymfadenektomii naopak považují za vlivný faktor pro délku pooperační remise choroby. Skutečnost bude pravděpodobně někde uprostřed. Exaktně vykonanou mediastinální lymfadenektomií u nemocného s bronchogenním karcinomem dosáhneme: dokonalejšího stagingu; častější aplikace oprávněné adjuvantní terapie; redukce nádorové masy.

Principiálně však u onkologické choroby, překročivši hranici orgánu (z něhož vychází), nelze očekávat výrazné zlepšení pouze chirurgickým výkonem lokoregionální povahy.

Pneumonektomie je výkonem, který oproti jiným pneumochirurgickým výkonům přináší i řadu pozdních potíží až komplikací. Častěji než po ostatních pneumochirurgických

výkonech, při nichž ponecháváme v pohrudniční dutině větší či menší část funkčního a zdravého plicního parenchymu, pozorujeme tvorbu pleurálního výpotku (častější pleurální punkce, vyšší riziko pleurálního empyému a tím i častější frekvenci bronchopleurální píštěle), zmenšení objemu hrudníku na pneumonektomované straně, výraznější zátěž kardiální apod. Proto musí být tento výkon vždy adekvátně indikován. Při méně rozsáhlém patologickém postižení plicí vždy indikujeme, je-li to možné, výkon menšího, leč stále kurativního rozsahu.

---

## PLICNÍ BILOBEKTOMIE

Je pneumochirurgickým výkonem, při němž výše popsaným způsobem odstraňujeme dva plicní laloky. O tomto výkonu hovoříme zejména při pravostranné plicní resekcii, kdy v pohrudniční dutině ponecháváme jeden plicní lalok. Termín bilobektomie však obvykle nepoužíváme při levostranném plicním resekcčním výkonu, kdy je vhodnější pojem pneumonektomie, zejména z pohledu na pooperační období (viz riziko výše zmíněných komplikací).

Operační přístup a postup je shodný jako u výkonů typu pneumonektomie. Pooperační hrudní drenáž je však po bilobektomii obvykle aktivní, protože významně přispívá k rozvinutí reziduálního plicního parenchymu na operované straně, což se významně podílí (spolu s mírnou dislokací mediastina a kompenzatorní hyperinflací plicní tkáně jak na straně operované, tak na straně neoperované) na vyplnění volného pleurálního prostoru, čímž jsou správně umožněny plicní funkce. Při bilobektomii dochází k redukci celkového objemu plicního parenchymu cca o 40–45 %.

---

## PLICNÍ LOBEKTOMIE

Je nejčastějším resekcčním výkonem v onkologické pneumochirurgii. Resekujeme tedy pouze jeden plicní lalok z přístupu a způsobem, který se blíží výše popsané pneumonektomii či bilobektomii. Redukce plicního parenchymu je různá, podle objemu konkrétního plicního laloku. Při výkonech kurativní povahy vždy dbáme o dostatečný rozsah plicní resekcce tak, abychom nádorové reziduum neponechali v bronchiálním pahýlu centrálně či v plicním parenchymu, proto standardně u všech plicních resekcí vyšetřujeme – coby samostatnou část tkáně k histologickému vyšetření – bronchiální prstenec centrálně od linie bronchotomie.

Operační výkon – lobektomie – kurativní povahy je na plicním laloku opět standardně doplněn o lymfadenektomii a vždy ukončen aktivní hrudní drenáží.

---

## PLICNÍ SEGMENTEKTOMIE

Je nejmenším výkonem tzv. anatomické plicní resekcce, což znamená, že jde o takový výkon, kterým kopírujeme hranice anatomické jednotky, v tomto případě plicního segmentu. Z onkologické indikace je v současné době užíván ojediněle, a to spíše u pacientů, kde by výkonem většího rozsahu byl plicní parenchym redukován o objem, který by z funkčního hlediska byl pro pacienta již nepřiměřeně velkou zátěží. Kurativní plicní resekcce v rozsahu

segmentektomie je na některých zahraničních pneumochirurgických pracovištích považována, spolu s extenzivní lymfadenektomií, za výkon kurativně dostačující, a to zejména u onemocnění bronchogenním karcinomem v I. stadiu.

V pooperačním období je péče o nemocného realizována již standardním postupem jako u výše zmíněných plicních resekcí.

---

## ATYPICKÁ PLICNÍ RESEKCE

Nepatří do standardního sortimentu kurativních pneumochirurgických výkonů. Tento postup, při kterém operatér "nerespektuje" anatomickou hranici některé z plicních jednotek (plíce, plicní lalok, plicní segment), bývá vyhrazen pro tzv. paliativní resekce, nebo je užito coby kurativní resekce u pacientů staršího věku a s menší plicní patologickou malignitou, nebo při paliativních resekcích.

---

## PALIATIVNÍ LÉČBA BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

Paliativní léčba nemocných s bronchogenním karcinomem se řídí stejnými zásadami jako u jiných nádorových onemocnění. U nemocných s rakovinou plic indikujeme paliativní léčbu především kvůli potížím, které jsou spojeny se syndromem horní duté žíly, s maligním pleurálním výpotkem a bronchiální obstrukcí.

---

### PALIATIVNÍ LÉČBA SYNDROMU HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

U malobuněčného bronchogenního karcinomu je indikována systémová chemoterapie, u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu především radioterapie. Ještě před zahájením výše uvedené léčby lze zmírnit potíže nemocného antiedematózní léčbou, která spočívá v podávání vysokých dávek dexametazonu (24-40 mg/den) a v podávání diuretik .

---

### PALIATIVNÍ LÉČBA MALIGNÍHO PLEURÁLNÍHO VÝPOTKU

Tvorbu plicního výpotku lze v principu zpomalit dvěma postupy:

- **Aplikace cytostatik do pleurální dutiny.** Od této léčby se očekává zpomalení či zastavení tvorby výpotku. Nejčastěji se podává bleomycin, v literatuře lze najít údaje o účinku intrapleurálního podání jiných cytostatik.
- Dalším řešením je **sklerotizace** pohrudniční dutiny po chemickém zánětu navozeném intrapleurální aplikací některých látek. K navození chemické pleuritidy se používají tetracykliny (v současné době je k dispozici injekční doxycyklin - Doxyhexal) a dále talek. Se stejným cílem podávají některá pracoviště vakcínu *Corynebacterium parvum* (Coparvax). Podstatou úspěchu je podání sklerotizující látky do prázdné (dobře vydrénované) pleurální dutiny a dobrá distribuce látky v celém prostoru, aby

chemický zánět proběhl v celém rozsahu pleury a způsobil její srůst. Uměle vyvolaná pleuritida může být provázena bolestí.

Pokud se výpotek, i přes intrapleurální léčbu, doplňuje, zvažujeme trvalé zavedení drénu. Jedná-li se o nemocné s předpokládanou délkou života dnů až týdnů, je vhodnější provádět opakované pleurální punkce než časově náročné sklerotizace pleury. Teoretickými možnostmi, které se málo používají, je **dekortikace**, nebo **zavedení shuntu (zkratu)**. Pro tyto výkony je vhodný nemocný v dobrém biologickém stavu s předpokládanou délkou života měsíce.

## PALIATIVNÍ LÉČBA NÁDOROVÉ OBSTRUKCE DÝCHACÍCH CEST

---

V případě obstrukce dýchacích cest endobronchiálně rostoucím nádorem můžeme kvalitu života zlepšit rekanalizací pomocí **laseru a elektrokauteru**. Popisuje se i použití kryoterapie, nelze ji však zavádět flexibilním bronchoskopem. K rekanalizaci lze použít také **brachyterapii** - zavedení zářiče přímo do bronchiálního stromu. Ta je indikována především tam, kde je zúžení bronchu způsobeno extramurálním tlakem. Další možností řešení extramurálních stenóz je zavedení **stentu**. Všechny výše uvedené metody patří mezi intervenční bronchologické výkony, pro jejichž provedení je třeba zkušeného bronchologa a také odpovídajícího technického vybavení. Nutná je i spolupráce se zkušeným anesteziologem, především u starších nemocných. Věk není v žádném případě kontraindikací endobronchiální léčby. V případě, že je kontraindikována celková anestézie, lze provést výkon v místním znečítlivění v analosedaci (opět ve spolupráci se zkušeným anesteziologem).

Paliativní léčba nemocných s bronchogenním karcinomem se řídí stejnými zásadami jako u jiných nádorových onemocnění. U nemocných s rakovinou plic indikujeme paliativní léčbu především kvůli potížím, které jsou spojeny se syndromem horní duté žíly, s maligním pleurálním výpotkem a bronchiální obstrukcí.

## SLEDOVÁNÍ NEMOCNÝCH S KARCINOMEM PLIC

---

Sledování nemocných s bronchogenním karcinomem patří do rukou pneumologa s onkologickou specializací. Sledování nemocných po ukončené léčbě má za cíl časně odhalit progresi a zahájit další léčbu.

Pokud nemocný po ukončené onkologické léčbě nemá potíže, je vhodné provádět přešetření (restaging) po 3 měsících. Udává-li nemocný nové potíže, je vhodné provést přešetření (restaging) ihned. Pravidelné sledování má význam i pro ty nemocné, u nichž po stanovení diagnózy nebyla zvolena léčba s kurativním záměrem. Díky pravidelným kontrolám můžeme včas zachytit nový příznak a dobře zvolenou léčbou paliativní pak můžeme zlepšit kvalitu života nemocného.

## 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. <http://www.svod.cz>
5. 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
6. Tisseo M, Ardizzone A. Current Status of Second-Line Treatment and Novel Therapies for Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol, 2007;2: 764-772
7. Marel M, Skácel Z, Špásová I, et al.: Diagnostika a léčba nemocných s plicním karcinomem na oddělení TRN ve FN Motol v letech 1998 – 2003. Stud Pneumol Phtiseol 2004; 64: 289-294
8. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol 22; 1999: 453-457.
9. 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.
10. Le Chevalier T, Arriagada R, Le Pechoux C, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351–60
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Hennessy BT, Hanrahan EO, Breathach OS. Chemotherapy Options for the Elderly Patient with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. The Oncologist 2003; 8: 270-277
16. Molina JR, Dusi AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. CHEST 2006; 130:1211-1219
17. 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

18. Bonomi P. Clinical studies with non-irressa EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2003; 41: S43-S48
19. Dy GK, Adjei AA. Novel Targets for Lung Cancer Therapy: Part II. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3016-3028
20. Shepherd F, Pereira J, Ciuleanu E. et al. Molecular analysis of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and protein expression in patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial BR.21, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (post-meeting edition);23;14S (Abstract 7022).
21. 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
22. Pham D, Kris MG, McDonough T, et al Estimation of the likelihood of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations based on cigarette smoking history in patients with adenocarcinoma of the lung, *ASCO* 2005, abstract 7069.
23. Niklinski J, Hirsch FR. Molecular approaches to lung cancer evaluation. *Lung Cancer* 2002; 38: S9-S17.
24. 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.
25. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 22; 1999: 453-457.
26. Montes JF, Garcia-Valero J, Ferrer J. Evidence of Intervention in Talc-Induced Pleural Adhesions. *CHEST* 2006; 130:702-709
27. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist* 2000; 5: 224-237
28. , 2001, 400 s.



