

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



JAK SE VYVÍJÍ LÉČBA KARCINOMU PLIC

ISBN 978-80-7471-165-7

Kam směřuje léčba karcinomu plic

Plicní karcinom je nádor s nejvyšší mortalitou a ve vyspělých zemích, je příčinou téměř třetiny všech úmrtí na maligní onemocnění. Celosvětový výskyt i mortalita stále stoupají a tento trend bude v nejbližších letech pokračovat. Jde tedy nepochybně o jedno z nejzávažnějších témat současné medicíny. Přes neradostné statistické údaje je možno vnímat optimistický vývoj v oblasti diagnostiky, kombinované léčby časných stadií a především systémové léčby stadií pokročilých a generalizovaných, která jsou bohužel nadále nejčastější. Není to tak dávno, kdy péče o karcinom plic s výjimkou operabilních stadií probíhala na úrovni paliace a zavádění chemoterapie čelilo kritice poukazující na její neúčinnost a ne hospodárnost. Po prokazatelném zlepšení přežití díky chemoterapii platinou s cytostatiky 3. generace mířila podobná kritika směrem k používání cílené léčby. Je pravda, že prodlužování přežití nebylo nikdy skokové, nicméně dospělo do současného mediánu, který je u vybraných skupin pacientů mnohánásobně delší než stav v době zahájení chemoterapie. Vývoj jde podobným směrem jako léčba jiných solidních nádorů, jen je třeba počítat s tím, že startovní čára bronchogenního karcinomu měla jiné parametry. Neoddiskutovatelným faktem je podceňování prevence, která by pomohla problém tohoto nádoru vyřešit lépe než stále nákladnější léčba. Jak se ukazuje, je však toto řešení celospolečensky velmi obtížné průchodné. V předkládaném supplementu časopisu Onkologie se řeší současná problematika pneumoonkologie z mnoha aspektů.

Epidemiologie v České republice sice ukazuje stálý nárůst prevalence, ale zároveň pozitivní trend zvyšujícího se rozdílu mezi incidencí a mortalitou. V oblasti systémové léčby se jednak zpřesňuje používání inhibitorů tyrozinových kináz, které se vysoce selektivně podávají ve více liniích a diskutuje se o optimálních sekvencích s chemoterapií. Zároveň se intenzivně prosazuje imunoterapie, která výrazně změnila osud mnoha nemocných, ale zatím hledá optimální prediktory pro jejich výběr. Sekvenční přístup k léčbě probíhá i na pozadí hledání detailnějších rozdílů mezi histologickými typy nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Pozornost vzbudil skvamózní typ NSCLC, u kterého prokázaly účinnost některé skupiny léků, doposud preferované pouze u adenokarcinomu. Nejmodernější léčba – imunoterapie ukazuje, že může být stejně úspěšná u všech typů NSCLC, nicméně i zde se rozdíly mezi odpovědí skvamózního a neskvamózního karcinomu nacházejí. U malobuněčného karcinomu se v klinické praxi v posledních 30 letech podstatné novinky neobjevily.

Obsah supplementa se věnuje i chirurgické léčbě. Zvláště u stadia IIIA se ukazuje, že chirurgický přístup zvyšuje své ambice v kombinaci se systémovou léčbou a radioterapií. Dále se posouvají hranice resekability i operability díky novým operačním technikám ve spolupráci s jinými chirurgickými obory, např. s kardiouchirurgií. Nové radioterapeutické techniky jsou často komplementární k systémové léčbě, jejich aplikace v monoterapii se ale rozšiřuje i u časných stadií nemoci. Zatím je to spíše u nemocných neschopných chirurgického zákroku, nicméně další posun není vyloučen.

Na všechny uvedené aspekty se soustřeďuje předkládané supplementum časopisu Onkologie s cílem poskytnout čtenáři zajímavou formou komplexní informaci o hlavních současných trendech v diagnostice a léčbě karcinomu plic. Které z trendů budou zásadní pro každodenní praxi, ukáže čas.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

JAK SE VYVÍJÍ LÉČBA KARCINOMU PLIC

Supplementum B Onkologie

Citační zkratka: Onkologie 2016; 10(Supl. B)

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o.

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakční úprava: Mgr. Eva Zemanová, zemanova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: Lucie Šilberská, silberska@solen.cz

Obchodní oddělení: Ing. Martina Osecká, osecka@solen.cz

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Všechny články prošly odbornou recenzí.

Foto na titulní straně: Ingimage.com

ISBN 978-80-7471-165-7

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na webových stránkách www.solen.cz



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

Kam směřuje léčba karcinomu plic

Vítězslav Kolek **3**

Epidemiologie karcinomu plic v České republice

Jana Skříčková, Ladislav Dušek, Denisa Malúšková, Jan Mužík, Jakub Gregor, Karel Hejduk, Jana Koptíková, Petr Brabec **6**

Skvamózní karcinom plic – současnost a budoucnost

Vítězslav Kolek **12**

Systémová léčba adenokarcinomu plic

Martin Svatoň **21**

Výsledky mutační analýzy genu EGFR a efekt léčby pacientů s mutacemi EGFR na KNPT FN Brno v letech 2010–2015

Ondřej Venclíček, Petronela Venclíčková, Jana Skříčková, Jana Špeldová, Marcela Tomíšková, Lenka Jakubíková, Bohdan Kadlec, Blanka Robešová, Dana Dvořáková, Svatopluk Richter, Mojmír Moulis, Jitka Hausnerová **26**

Nové možnosti léčby lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC s prokázanou mutací T790M pomocí tyrozinkinázového inhibitoru 3. generace – osimertinibu

Juraj Kultán, Vítězslav Kolek **30**

Nivolumab u NSCLC

Leona Koubková **35**

Možnosti zařazení pembrolizumabu do léčby NSCLC

Libor Havel **39**

Význam radioterapie v léčbě karcinomu plic

Karel Čwierotka **42**

Názory na resekční výkony u stadia IIIA NSCLC. Chirurgie stadia III TNM klasifikace

Jozef Andel, Josef Duša, Lenka Šišková, Markéta Pospíšková, Jiří Klein **46**

Kombinované torakokardiochirurgické výkony

Marek Szkorupa **51**

Epidemiologie karcinomu plic v České republice

Jana Skříčková¹, Ladislav Dušek^{2,3}, Denisa Malúšková^{2,3}, Jan Mužík^{2,3}, Jakub Gregor^{2,3},

Karel Hejduk², Jana Koptíková², Petr Brabec²

¹Klinika nemocí plicních a TBC, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha

Karcinom plic patří k nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorům na světě. Mezi všemi bronchogenními karcinomy představuje 85 % nemalobuněčný karcinom (non small lung cancer – NSCLC) a 15 % malobuněčný karcinom (small lung cancer – SCLC). V našem sdělení podáváme přehled o základních epidemiologických datech o karcinomu plic v České republice. Dále předkládáme zastoupení jednotlivých klinických stadií, morfologických typů a i hodnoty relativního přežití u léčených nemocných.

Klíčová slova: karcinom plic, epidemiologie, klinická stadia, morfologická diagnóza, přežití.

Epidemiology of lung cancer in Czech Republic

Lung cancer is among the most commonly occurring malignant tumours worldwide. Non small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for 85 % and small-cell lung cancer (SCLC) for 15 % of all bronchogenic cancers. Our paper provides an overview of the basic epidemiological data on lung cancer in the Czech Republic. Also presented is the proportion of individual clinical stages, morphological types, and relative survival rates in the patients treated.

Key words: lung cancer, epidemiology, clinical stages, morphological diagnosis, survival.

Úvod

Karcinom plic patří k nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorům na světě. Ve Spojených státech na karcinom plic zemře každoročně stejné množství osob jako na karcinom prsu, karcinom pankreatu a kolorektální karcinom dohromady (1).

Mezi všemi bronchogenními karcinomy představuje nemalobuněčný karcinom 85 % (non small lung cancer – NSCLC) a 15 % malobuněčný karcinom (small lung cancer – SCLC). Histologicky rozlišujeme dále NSCLC na adenokarcinom (38,5 % ze všech plicních karcinomů), skvamózní karcinom (20 %) a velkobuněčný karcinom (3 %). V posledních letech vzrůstá zejména incidence adenokarcinomu. V souvislosti s kouřením se častěji vyskytuje skvamózní typ karcinomu, adenokarcinom je nejčastějším histologickým typem u nekuřáků (2).

V České republice je relativní incidence karcinomu plic na úrovni 40 případů na 100 000 osob. Celková incidence je charakteristická celkovým nárůstem o 11 % v období let 2003–2013, který je dán zejména silným nárůstem v populaci žen (52 %), zatímco u mužů se incidence spíše nemění, nebo mírně klesá. V České republice u léčených pacientů s nádorem plic je hodnota pětiletého relativního přežití na úrovni 11,1 %, což potvrzují i data studie EUROCARE 5, která udává hodnotu 11,5 %. Ke zlepšení přežití došlo díky příchodu nových léčebných možností u lokálně pokročilého a metastatického stadia (3, 4, 5, 6).

Zhoubné nádory plic a průdušek bývají označovány souhrnně jako bronchogenní karcinom, v anglické literatuře je nejčastějším termínem „lung cancer“. Jde o skupinu nádorů vznikajících v plicním parenchymu. Jelikož

rostoucí nádorová masa prorůstá z průdušek do plic anebo naopak, často není možné nádory průdušek od nádorů vzniklých přímo v plicním parenchymu od sebe odlišit. Proto je celá skupina, označovaná dle MKN klasifikace kódy C33 (průdušnice, trachea) a C34 (průdušky a plíce), epidemiologicky hodnocena společně. Epidemiologicky jde o nádory velmi časté a závažné, vyznačující se vysokou mortalitou. V období 2009–2013 byl v ČR bronchogenní karcinom s počtem 879 onemocnění na 100 000 mužů třetím nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním (kromě jiných kožních nádorů), u mužů se také vyznačuje vůbec nejvyšší mortalitou (74,7 úmrtí na 100 000 mužů). U žen se tyto nádory nacházejí na třetím místě (kromě jiných kožních nádorů) s hodnotou 37,3 onemocnění na 100 000 žen, taktéž v mortalitě jsou na třetím místě (29,5 úmrtí na 100 000 žen) (7).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., skrickova.jana@fnbrno.cz

Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 8. 8. 2016

Tab. 1. Základní epidemiologické charakteristiky nádorů průdušnice, průdušek a plic v ČR (7)

Parametr	Pohlaví	Diagnóza		
		C33	C34	C33, C34
Incidence				
Počet / 100 tis. obyvatel (rok 2013)	Muži	0,06	84,30	84,35
	Ženy	0,07	37,69	37,76
Absolutní počet nových onemocnění (rok 2013)	Muži	3	4351	4 354
	Ženy	4	2016	2020
Podíl ze všech malignit (rok 2013)	Muži	0,01 %	10,09 %	10,10 %
	Ženy	0,01 %	5,25 %	5,26 %
Trend za období 2003–2013	Muži	-54 %	-7 %	-7 %
	Ženy	+6 %	+39 %	+39 %
Typický věk nemocných (25.–75. percentil)	Muži	59–71	61–74	61–74
	Ženy	51–71	61–76	61–76
Výskyt muži : ženy		0,8 : 1	2,2 : 1	2,2 : 1
Mortalita				
Úmrtí / 100 tis. obyvatel (rok 2013)	Muži	0,10	71,45	71,55
	Ženy	0,04	29,76	29,80
Absolutní počet úmrtí (rok 2013)	Muži	5	3 688	3 693
	Ženy	2	1 592	1 594
Podíl na celkové mortalitě ² (rok 2013)	Muži	0,01 %	6,78 %	6,79 %
	Ženy	0,01 %	3,10 %	3,12 %
Trend za období 2003–2013	Muži	-40 %	-11 %	-11 %
	Ženy	-12 %	+32 %	+32 %
Prevalence				
Počet žijících s nádorem / 100 tis. obyvatel (31. 12. 2013)	Muži	0,58	153,07	153,65
	Ženy	0,34	75,98	76,31
Počet žijících s nádorem (31. 12. 2013)	Muži	30	7 901	7 931
	Ženy	18	4 064	4 082

¹ Celková epidemiologická zátěž, data zahrnují všechny záznamy o bronchogenním karcinomu včetně jeho záchytu jako dalšího primárního nádoru u téhož člověka; ² Zdroj: Český statistický úřad

Tab. 2. Zastoupení hlavních morfologických typů zhoubných nádorů průdušek a plic v ČR dle dat NOR (muži a ženy ve věku 50–69 let; 2009–2013) (7)

Typ novotvaru	Podíl nové diagnostikovaných nádorů		Incidence na 100 000 osob ve věku 50–69 let	
	Muži N = 12 964	Ženy N = 5224	Muži	Ženy
Nemalobuněčný karcinom	70,3 %	67,9 %	138,8	50,1
Adenokarcinom	21,9 %	30,8 %	43,3	22,7
Skvamózní	34,1 %	21,0 %	67,5	15,5
Neskvamózní jiný	14,2 %	16,1 %	28,1	11,9
Malobuněčný karcinom	16,2 %	20,3 %	32,0	15,0
Jiný typ	0,1 %	0,2 %	0,3	0,2
Neznámý typ (neuvedeno)	13,4 %	11,5 %	26,5	8,5
CELKEM	100 %	100 %	197,6	73,8

Tab. 3. Hodnoty pětiletého relativního přežití pacientů s bronchogenním karcinomem (C33, C34) v ČR, kteří podstoupili protinádorovou léčbu. Zdroj dat: ÚZIS, Národní onkologický registr ČR

Klinické stadium	5leté přežití protinádorově léčených pacientů v různém období (%; 95% intervaly spolehlivosti)				
	Srovnání dvou starších období ¹		Srovnání tří posledních období s dostupnými daty ²		
	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2013
I	23,5 (21,1–26,1)	33,7 (30,9–36,6)	43,4 (40,3–46,4)	52,2 (49,5–54,8)	61,2 (58,3–63,9)
II	9,4 (7,6–11,4)	16,7 (14,3–19,3)	21,6 (19,1–24,2)	25,9 (23,3–28,5)	33,5 (30,2–36,8)
III	6,1 (5,0–7,4)	8,6 (7,6–9,6)	8,9 (7,9–9,8)	10,7 (9,7–11,6)	13,9 (12,7–15,1)
IV	2,0 (1,4–2,8)	2,3 (1,8–2,9)	2,7 (2,2–3,3)	4,0 (3,5–4,5)	4,9 (4,4–5,5)
Celkem	9,2 (8,5–10,0)	11,0 (10,4–11,7)	12,0 (11,4–12,6)	14,4 (13,8–15,0)	17,1 (16,5–17,8)

¹ Kohortní analýza pacientů diagnostikovaných v daném časovém období; ² Analýza period zahrnující do výpočtu informaci o přežití pacientů diagnostikovaných v recentním období

Bronchogenní karcinom náleží mezi nejčastější zhoubné nádory v Evropě i ve světě (8). Incidence (standardizovaná na světový věkový standard, ASR-W) činí v evropských zemích 29,0/100 tisíc obyvatel, přičemž ČR zaujímá 13. místo; mortalita v Evropě dosahuje hodnoty 24,0/100 tisíc obyvatel a ČR zde v evropském srovnání obsazuje 17. místo. Mezi nejzatíženější státy světa patří Maďarsko (51,6), Srbsko (45,6) a Makedonie (40,8). U mužů jsou nejvíce zatížené populace středoevropských a východoevropských států, u žen jsou to naopak převážně státy západní Evropy, Kanada a USA. Nepříznivý stav potvrzuje i novější studie odhadů incidence a mortality v roce 2012 (8).

Zdroje dostupných populačních dat o karcinomu plic

Základním zdrojem informací o populační zátěži nádorovými onemocněními v ČR je Národní onkologický registr ČR (NOR) (9). Tato úplná populační databáze obsahuje aktuálně již více než 2,1 milionu záznamů o onkologických diagnózách z období 1977–2013. Zhoubné nádory průdušnice, průdušek a plic tvoří celkově 10,4 % všech záznamů NOR, což činí 223 068 záznamů. V kombinaci s daty Českého statistického úřadu (ČSÚ) (10) o demografické struktuře obyvatelstva umožňuje NOR plně reprezentativní monitoring epidemiologie nádorových onemocnění v české populaci, včetně prediktivního hodnocení trendů. Zdrojem údajů o populační mortalitě je tzv. databáze příčin úmrtí, kterou vede rovněž ČSÚ a která umožňuje validaci údajů NOR ČR o úmrtnosti na zhoubné novotvary. Registrace novotvarů je v ČR legislativně zakotvena a je povinná. Široké veřejnosti jsou data přístupná na webovém portálu www.svod.cz (11).

Mezinárodní populační data o demografické struktuře a mortalitě jsou dostupná v tzv. Human Mortality Database (12), která zpřístupňuje

i úmrtnostní tabulky, které jsou nezastupitelné při hodnocení relativního přežití onkologických pacientů. Zdrojem dat pro mezinárodní srovnání incidence a mortality nádorových onemocnění je databáze GLOBOCAN (8), kterou vydává Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC).

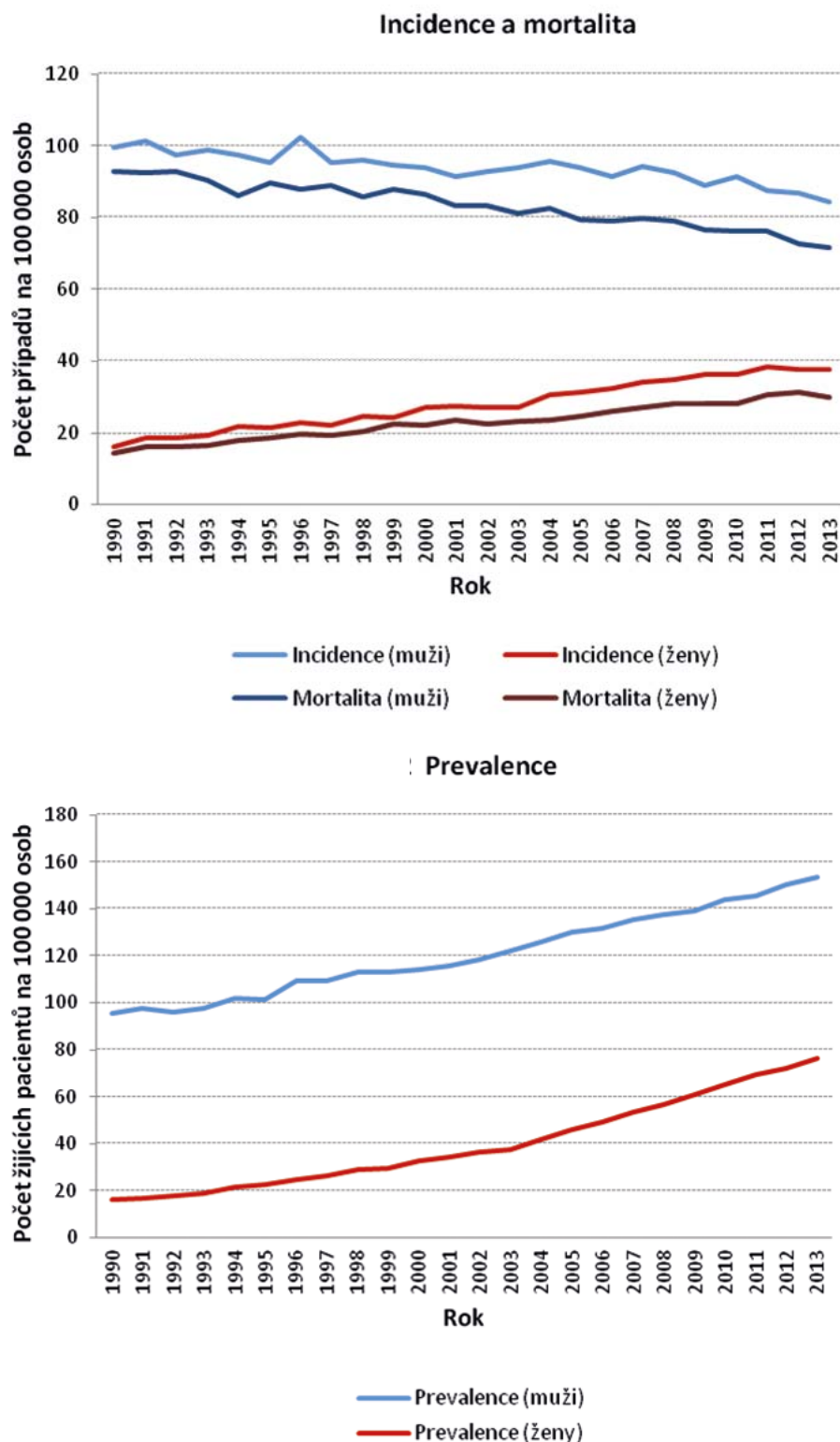
NOR je jediný plošný zdroj dat v ČR informující o klinickém stadiu nádorového onemocnění v době diagnózy. Významné je, že záznamy jsou v databázi reprezentativně obsaženy a jsou kvalitní. Kvalita NOR nadto v čase postupně roste, což je vynikající vizitka práce všech odborníků, kteří se NOR věnují, ať již centrálně nebo v regionech. Při detailním rozboru je nutné si uvědomit, že NOR je populační epidemiologický registr a obsahuje tedy všechny záznamy o zachycených novotvarech. Všechny záznamy nemohou být úplné v diagnostických parametrech (klinické stadium nemoci, morfoloická klasifikace), neboť tyto údaje není možné z objektivních důvodů stanovit. NOR umožňuje tyto objektivní důvody analyzovat a oddělit je od skutečně chybných a neúplných záznamů. Závěr je pro data NOR potěšující. Recentní data NOR obsahují pouze 2,8% záznamů, kde není uvedeno klinické stadium a přitom tento fakt nelze objektivně zdůvodnit (7).

Epidemiologie karcinomu plic v České republice

Na začátku 20. století byly zhoubné nádory plic relativně vzácným onemocněním, během dalších let začal jejich výskyt u mužů v západních zemích výrazně růst. Naopak u žen započal růst nemoci zhruba o třicet let později. Jak již bylo zmíněno v úvodu, Česká republika bohužel patří společně s dalšími evropskými zeměmi k těm nejzatíženějším. Ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 6 500 pacientů s tímto onemocněním a téměř 5 500 pacientů na něj zemře (11). Typický věk českého pacienta s bronchogenním karcinomem leží v intervalu 61–75 let a 18% všech nemocných je mladších než 60 let. Prevalence dosáhla v roce 2013 hodnoty 12 013 osob a ve srovnání s rokem 2003 tak vrostla o 50% (7). Souhrnný přehled českých epidemiologických dat přináší tabulka 1.

Při hodnocení vývoje rizika onemocnění bronchogenním karcinomem je nezbytné rozlišovat mezi muži a ženami, neboť trendy jsou u obou pohlaví odlišné. Přestože u celkové incidence a mortality pozorujeme v recentním

Obr. 1, 2. Epidemiologické trendy ZN průdušnice, průdušky a plic (C33–C34) v České republice. Zdroj dat: ÚZIS, Národní onkologický registr ČR

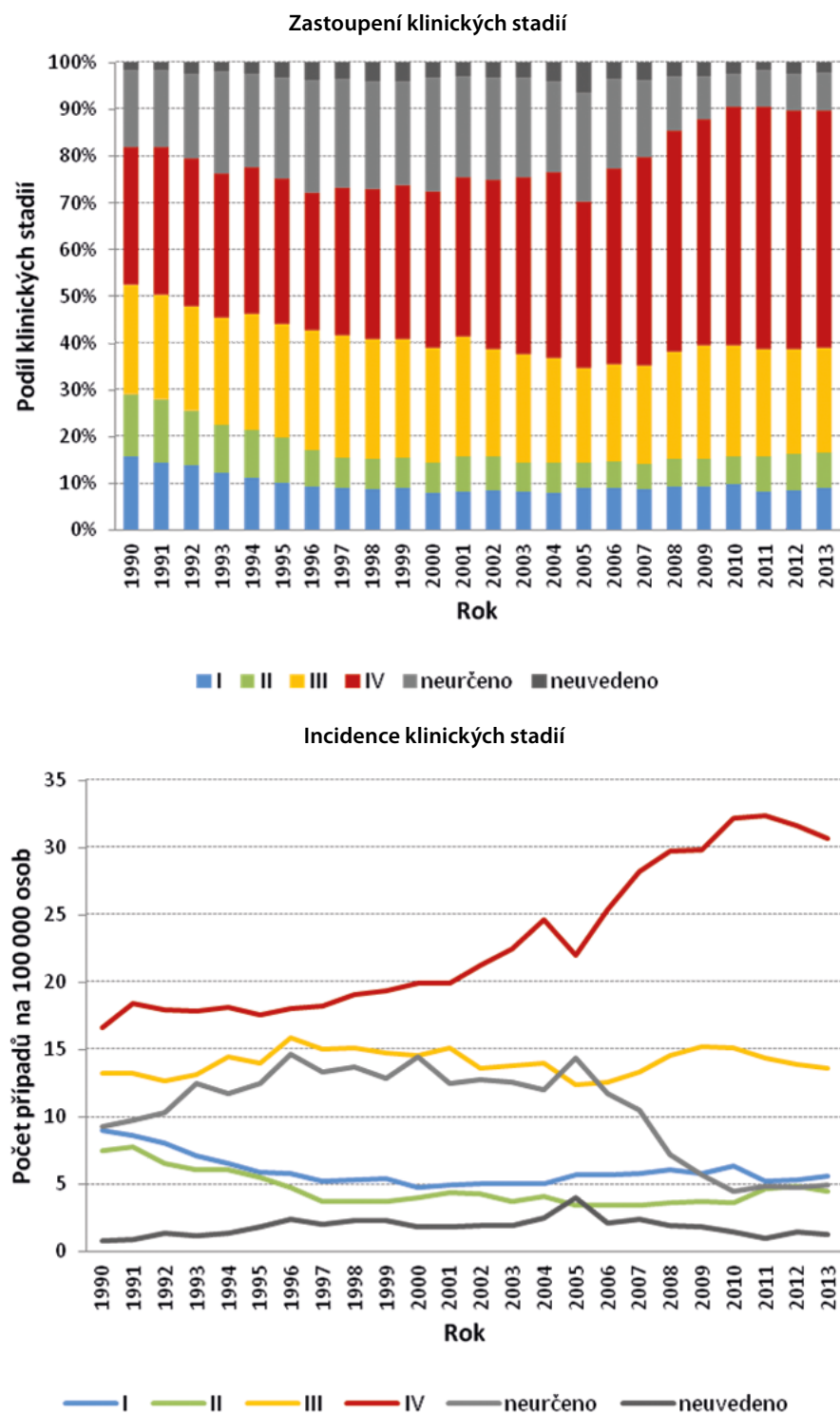


období stabilizací (obrázek 1), u mužů incidence v období 2003–2013 klesla o 7%, zatímco u žen došlo k nárůstu o 39%. Míra mortality je jen o málo nižší a v podstatě kopíruje trendy incidence. Přes uvedené trendy mezi pacienty s diagnózou bronchogenního karcinomu stále významně

převažují muži – incidence i mortalita jsou u mužů přibližně dvojnásobné ve srovnání s ženami; v roce 2013 bylo diagnostikováno 4 354 onemocnění u mužů a 2 020 onemocnění u žen (tabulka 1) (7).

Vzestup standardizované incidence a mortality, která je mírou populačního rizika

Obr. 3, 4. Časový trend zachytu klinických stadií při diagnóze ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33–C34) v České republice. Zdroj dat: ÚZIS, Národní onkologický registr ČR



bronchogenního karcinomu, se u mužů v České republice zastavil v polovině osmdesátých let, k čemuž došlo ve stejném období i ve vyspělých zemích západní a severní Evropy. Naopak v dalších středoevropských a východoevropských zemích vzestup pokračoval i v devadesátých letech (13). Příznivý vývoj dokonce předčil predikce českými autory v roce 1999 (14). Zcela opačný vývoj

incidence, mortality a prevalence u žen rovněž odpovídá zahraničním zkušenostem (13).

Záznamy NOR dokládají u obou pohlaví významný nárůst prevalence (obrázek 2), což je jistě pozitivní důsledek stabilizované mortality. Další nárůst počtu onemocnění lze předpokládat v důsledku demografického stárnutí české populace. Bronchogenní karcinom

je onemocněním starších osob, riziko onemocnění začíná u mužů i žen výrazně stoupat po dosažení 50 let věku. Riziko vrcholí ve věkové skupině 70–79 let, věkově specifický profil rizika je podobný u mužů i žen. Střední věk při diagnóze je 67 let u mužů a 68 let u žen. Celkový počet pacientů se ve věkových skupinách od osmdesáti let výrazně snižuje, u mužů výrazněji i z důvodu nižší střední délky života (7).

Zastoupení klinických stadií karcinomu plic v ČR

Rozsah nádorového onemocnění se hodnotí prostřednictvím systému TNM (v současnosti v 7. vydání) (15). Tento systém hodnotí rozsah primárního nádoru, přítomnost a rozsahu metastáz v regionálních mízních uzlinách a přítomnost vzdálených metastáz. Na základě těchto komponent se zhoubné nádory dělí do čtyř skupin vyjadřujících pokročilost onemocnění, klinických stadií I–IV. Klasifikace dle klinických stadií pomáhá při plánování léčby, poskytuje údaje o prognóze a napomáhá při hodnocení léčebných výsledků (15, 16). V databázi NOR je údaj o klinickém stadiu onemocnění veden dostatečně reprezentativně, a je tedy možné tyto analýzy provádět na populační úrovni.

Bronchogenní karcinom je v ČR převážně diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 70% pacientů obou pohlaví je diagnostikováno v pokročilých stadiích III nebo IV, kde již často není indikován radikální operační výkon a prognóza je tedy vysoce nepříznivá. Navíc přibližně 10% nádorů této skupiny je diagnostikováno pitvou nebo prohlídkou zemřelého (obrázek 3).

Na zvyšujícím se podílu onemocnění primárně diagnostikovaného ve stadiu IV se podílí také kvalitnějšími diagnostickými postupy. Počet pacientů diagnostikovaných ve stadiích I a II v ČR zůstává stabilní (obrázek 4). Ani u mladších věkových skupin ze zastoupení klinických stadií neliší od většinové populace nemocných. U pacientů nad 70 let se postupně s věkem snižuje podíl dostupnosti záznamu o klinickém stadiu, neboť pacienti jsou v horším výkonnostním stavu a na terapii jich dosáhne relativně méně.

Zastoupení morfologických typů karcinomu plic v ČR

Úplný přehled histologických typů zhoubných nádorů užívaných v rámci NOR ČR

do roku 2013 poskytuje třetí vydání Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii (17). Pro klinickou praxi je nejdůležitější dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (*small-cell lung cancer*; SCLC) a nemalobuněčných karcinomů (*non-small-cell lung cancer*; NSCLC), které má zásadní prognostický význam a určuje i přístup k léčbě nemocných (18). V posledních letech s příchodem nových léčebných možností má stále větší význam podrobná klasifikace NSCLC. Zastoupení nejčastějších morfologických typů je včetně aktuálního zastoupení v datech NOR uvedeno v tabulce 2 (7).

Přežití nemocných s karcinomem plic v ČR

Populační odhady přežití pacientů představují důležitý parametr hodnocení výsledků a kvality protinádorové léčby. Kvalita dat NOR ČR je dostatečná pro populační hodnocení výsledků léčebné péče u nádorových onemocnění, včetně bronchogenního karcinomu. Základní informaci o prognóze onkologických pacientů dle klinických stadií poskytuje tzv. pozorované přežití, které je založeno na standardním odhadu metodou úmrtnostních tabulek (19). Pro získání časově aktuálních odhadů je doporučena tzv. analýza period (20). Důležitým parametrem pro srovnávání výsledků je tzv. relativní přežití, které srovnává pozorované přežití s přežitím celé

populace (která podléhá riziku úmrtí z různých příčin) a je tedy vhodnější pro hodnocení dlouhodobého přežívání pacientů. Hodnocení relativního přežití tedy umožňuje odstranit vliv úmrtnosti z jiných příčin v cílové populaci, a je tak vhodné i pro mezinárodní srovnání výsledků léčebné péče (21).

Bronchogenní karcinom zatím patří mezi zhoubná onemocnění se špatnou prognózou. Pouze okolo 15 % pacientů diagnostikovaných s bronchogenním karcinomem přežije více než pět let (tabulka 3). Přežití pacientů s lokalizovaným onemocněním je významně lepší než u pokročilých stadií. Zatímco u pacientů diagnostikovaných ve stadiu I se 5leté relativní přežití pohybuje na hranici 60 %, u pacientů diagnostikovaných ve stadiu IV se stejná hodnota pohybuje pouze v rozsahu 4–5 % (7).

Tabulka 3 dále ukazuje vývoj dosahovaného relativního přežití českých pacientů s karcinomem plic v čase. Přežití dosahované u méně pokročilých klinických stadií je relativně vysoké a nadto se v čase významně zlepšuje. V čase se od roku 1990 do roku 2013 téměř zdvojnásobilo 5leté přežití u celé skupiny nemocných (7).

Z výše uvedeného vyplývá, že ČR disponuje reprezentativními odhady přežití dosahovaného u bronchogenního karcinomu a může tak vstupovat i do mezinárodních srovnání. Aktuálně lze přežití onkologických

Tab. 4. Srovnání přežití pacientů s bronchogenním karcinomem v České republice a regiony Evropy v období 2000–2007. Zdroj dat: De Angelis et al., 2015 – studie EUROCORE-5 (22)

Region	5leté relativní přežití (%, 95 % intervaly spolehlivosti)
Severní Evropa	12,2 (11,9–12,5)
V. Británie a Irsko	9,0 (8,8–9,1)
Střední Evropa	14,8 (14,6–14,9)
Jižní Evropa	13,2 (13,0–13,4)
Východní Evropa	10,6 (10,4–10,9)
Česká republika	11,5 (11,0–11,9)
Evropský průměr	13,0 (12,9–13,1)

pacientů v evropských zemích porovnávat prostřednictvím studie EUROCORE-5 (22). Tato studie prokázala, že česká onkologická péče u většiny hlavních diagnóz dohání vyspělou Evropu a výrazně předčí ostatní státy bývalého východního bloku. Platí to i pro karcinom plic (tabulka 4) (22).

Závěr

Karcinom plic patří k nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorům na světě. V České republice je relativní incidence karcinomu plic na úrovni 40 případů na 100 000 osob. Stoupá procento nemocných s NSCLC a v této skupině se zvyšuje zastoupení nemocných s adenokarcinomem. V ČR se pětileté relativní přežití pacientů s bronchogenním karcinomem, kteří absolvovali protinádorovou léčbu v posledních 23 letech zvyšuje a to především u nízkých klinických stadií.

LITERATURA

1. Siegel R, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4): 212–236.
2. Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
3. www.svod.cz.
4. Skříčková J, Kolek V, Pešek M, Melichar B, Petruželka L, Buchler T, Burger M, Hejduk K, Klika P, Jarkovský J, Dušek L. Mapování epidemiologické situace nemalobuněčného karcinomu plic a obraz léčebné péče v ČR s důrazem na léčbu neresekovatelného a metastatického stadia v letech 2007–2013. V *Ekonomie ve zdravotnictví & hodnocení zdravotnických technologií*, 1/2016; (2): 24–32.
5. Pavlík T, et al. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. *Cancer Epidemiology* 2013; DOI: 10.1016/j.canep.2013.11.002.
6. Francisci S, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCORE-5 study. *European Journal of Cancer*, Volume 51, Issue 15, Pages 2099–2268 (October 2015).
7. Dušek L, Malúšková D, Mužík J, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České

- republice. *Onkologická Revue*, 8, 2016, Speciál; Současné trendy v léčbě karcinomu plic: 7–11.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. International Agency for Research on Cancer. Lyon. 2013. Dostupný z WWW: <http://globocan.iarc.fr>.
9. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr (NOR) [online]. Dostupný z WWW: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
10. Český statistický úřad. Demografická příručka 2013 [online]. Praha, 2014. Dostupný z WWW: <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-prihrucka-2013-hjxznso9ab>.
11. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2005. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. ISSN 1802–8861.
12. University of California Berkeley, Max Planck Institute for Demographic Research. Human Mortality Database [online]. Dostupný z WWW: <http://www.mortality.org>.
13. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245–258.
14. Kubík A, Zatloukal P, Kríž J. Vývoj úmrtnosti na plicní rakovinu v České republice v letech 1950–1995 a predikce do roku 2009. *Cas Lek Cesk* 1999; 138: 310–315.

15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley-Blackwell Publishing, 2009. Česká verze: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2011.
16. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. Classification of Diseases for Oncology, Third Edition. Česká verze. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2004.
17. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2004.
18. Skříčková J, Čoupek P, Babičková L, et al. Léčebné postupy u nemalobuněčného karcinomu plic. *Klin Onkol* 2008; 21: 317–329.
19. dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods, 2nd edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1999.
20. Brenner H, Hakulinen T. Up-to-date long-term survival curves of patients with cancer by period analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 826–832.
21. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961; 6: 101–121.
22. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34.

Skvamózní karcinom plic – současnost a budoucnost

Vítězslav Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

Skvamózní bronchogenní karcinom tvoří podstatnou část nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC). V nejrozvinutějších zemích je již častější adenokarcinom, v České republice je zatím skvamózní karcinom vedoucí histologický typ plicních karcinomů. Nádor má velmi úzkou vazbu na kouření a vyskytuje se typicky u starších mužů se závažnými komorbiditami. Práce je zaměřena na charakteristiky epidemiologie, biologických vlastností, prognózy, standardní léčby a nové farmakologické možnosti cílené léčby skvamózního karcinomu plic. Údaje jsou v mnoha aspektech srovnány s neskvamózními typy plicního karcinomu. U časných forem se léčba obou histologických typů NSCLC neliší. U pokročilých a metastazujících stadií má lepší prognózu adenokarcinom především díky účinnější cílené léčbě. Teprve v poslední době se mezi novými strategiemi léčby i u skvamózního karcinomu prosazuje cílená léčba inhibitory tyrozinkináz, biologická léčba pomocí monoklonálních protilátek a imunoterapie.

Klíčová slova: skvamózní karcinom plic, výskyt, biologické charakteristiky, prognóza, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie.

Squamous cell lung cancer – present and future

Squamous cell lung cancer represents a substantial part of non-small-cell lung cancers (NSCLC). In the most developed countries adenocarcinoma is more frequent, in Czech Republic squamous cancer remains the leading histological type of lung cancers. It has very strong relation to smoking and appears typically in older men with severe comorbidities. The focus of the present article is the characteristic of epidemiology, biological features, prognosis, standard therapy and new pharmacological options in tailored treatment of squamous cell carcinoma. Data are compared with non squamous lung cancer in several aspects. There are no differences in early stage treatment. In advanced and metastatic stages adenocarcinoma has better prognosis because of more effective targeted treatment. Only in recent years tyrosin kinases inhibitors, monoclonal antibodies and immunotherapy are effective in squamous lung cancer as well.

Key words: squamous cell lung cancer, epidemiology, biological features, prognosis, chemotherapy, tailored therapy, immunotherapy.

Epidemiologie skvamózního karcinomu plic

Karcinom plic patří k nejčastějším nádorům na světě a jeho mortalita je nejvyšší ze všech z nich (1). WHO udává každoročně zvýšení celosvětového výskytu, nárůst je zřejmý především v rozvojových zemích, kde se diagnostikuje již polovina všech případů (1). Poslední data WHO ukazují incidenci 1,8 milionů a mortalitu 1,6 milionů za rok. Celosvětově se karcinom plic podílí 18 % na všech úmrtích pro nádorová onemocnění, v USA je to 28,7 % u mužů a 25,6 % u žen (1). Až 85 % bronchogenních karcinomů tvoří nemalo-

buněčný karcinom (NSCLC), který se histologicky dělí na skvamózní karcinom, adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a blíže nespecifikovaný nemalobuněčný karcinom. Skvamózní karcinom býval nejčastějším histologickým typem, ale v posledních letech vzrůstá především výskyt adenokarcinomu (2), který již v některých západních zemích výrazně dominuje. V USA tvoří adenokarcinom 56 % všech karcinomů plic, zatímco na skvamózní typ zbývá jen 20 % (1). V České republice se rovněž zvyšuje relativní zastoupení adenokarcinomu, ale skvamózní karcinom je podle posledních dostupných údajů doposud častější. Ročně

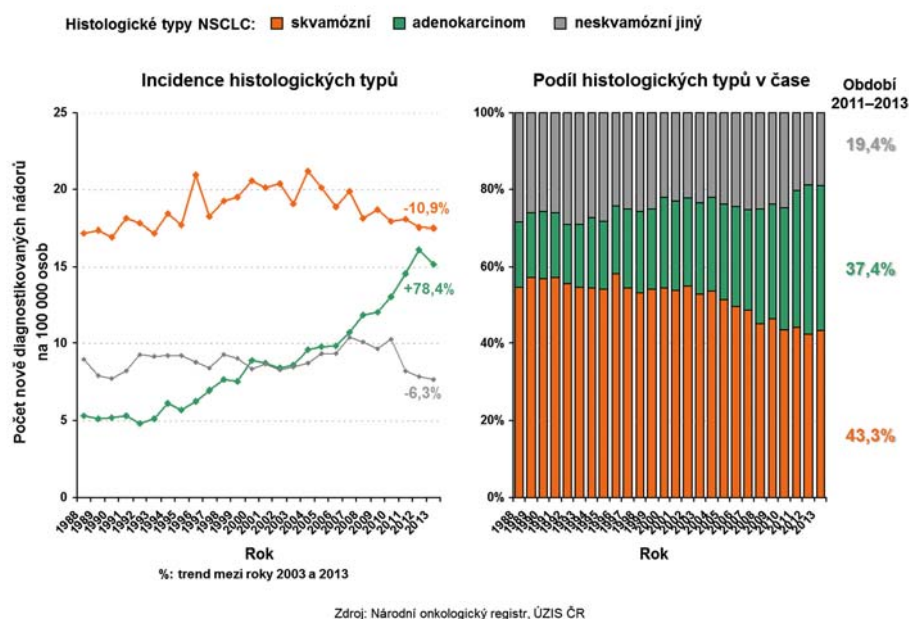
je diagnostikováno přes 1 800 případů a přes 1 500 pacientů ročně umírá. Výskyt skvamózního karcinomu ukazuje tabulka 1 (NOR, ÚZIS). Zhruba 43 % ze všech NSCLC je skvamózního typu a 37 % je adenokarcinomů (3, 4) (obrázek 1).

U skvamózního karcinomu je výrazně vyšší vazba na kouření a i v USA zůstává nejčastějším typem plicního nádoru u kuřáků (5). Vyskytuje se častěji u mužů staršího věku než jsou postižení adenokarcinomem. V USA představují muži 63,8 % všech nemocných a bývají u nich častá přidružená onemocnění (5). Adenokarcinom je nejčastějším histologickým typem u nekuřáků a u žen.

Tab. 1. Epidemiologie skvamózního typu NSCLC v ČR v roce 2013

	Muži	Ženy	Celkem
Incidence (2013)			
Počet případů	1 439	401	1 840
Počet nových případů na 100 000 mužů/žen/osob	27,9	7,5	17,5
Trend mezi roky 2003–2013	-17,8 %	+24,0 %	+10,9 %
Mortalita (2013)			
Počet případů	1 181	344	1 525
Počet nových případů na 100 000 mužů/žen/osob	22,9	6,4	14,5
Trend mezi roky 2003–2013	+21,4 %	+20,1 %	+14,8 %
Prevalence (k 31. 12. 2013)			
Počet případů	3 479	899	4 378
Počet nových případů na 100 000 mužů/žen/osob	67,4	16,8	41,7

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 1. Epidemiologie histologických typů NSCLC v ČR – vývoj v letech

Prognóza

Prognóza karcinomu plic je ovlivněna především stadiem onemocnění. Další významné prognostické ukazatele jsou histologický typ a grading nádoru. Pravděpodobnost pětiletého přežití s karcinomem plic v USA je 18 % (1). Pacienti s lokalizovaným karcinomem mají pravděpodobnost pětiletého přežití 52 %, u metastatického onemocnění se pětileté přežití snižuje na 4 %. V České republice u léčených pacientů s nádorem plic je propočtena hodnota pětiletého relativního přežití 11,1 % (6), což je podobný údaj, jako data Eurocare 5, která udávají hodnotu 11,5 % (7). U skvamózního karcinomu stadia IV bylo jednoleté přežití v USA 16,0 % dle dat prezentovaných v r. 2011. Déle se dožívaly ženy a mladší jedinci. Jednoleté přežití bylo u žen 16,2 % proti 14,0 % u mužů, u jedinců mladších než 45 let to bylo 16,2 % oproti 11,3 % u jedinců starších než 75 let (8).

Přežití ovlivňují také komorbidity, které se často vyskytují u pacientů se skvamózním kar-

cinomem (9). Mortalita je vyšší u kuřáků než u nekuřáků (10).

V posledních letech dochází k prodlužování přežití především u neskvamózního typu NSCLC, což je ovlivněno novými léčebnými možnostmi u neresekovatelného stadia III a metastatického stadia. Většina nových systémově podávaných léků je účinná pouze u neskvamózního karcinomu, zatímco prognóza u skvamózního karcinomu se významně nezměnila od zavedení léků na bázi platiny v kombinaci s cytostatiky 3. generace (11).

Diagnostika

Mezi charakteristiky skvamózního karcinomu patří jeho destruktivní růst s tendencí k narušení cév, rozpadům uvnitř nádoru a pozdějšímu postižení spádových uzlin (12, 13, 14). Nádor je častěji přítomen v centrálních dýchacích cestách, kde vyvolává obstrukce dýchacích cest, ale bývá významně zastoupen i v periferních

lézích. Základní diagnostickou metodou je bronchoskopie s odběrem tkáně z viditelných lézí (obrázky 2, 3, 4). Periferní léze lze diagnostikovat pomocí bronchoskopu v kombinaci se skiaskopii, elektromagnetickou navigací, radiální sonografií nebo pomocí navigace virtuální bronchoskopii. Druhá cesta je pomocí transparietální punkce pod skiaskopickou, sonografickou nebo CT kontrolou (15).

Cytologický obraz skvamózního karcinomu je velmi charakteristický a často stačí k definitivní diagnóze (16) (obrázek 5). Přesto se doporučuje kombinace s histologickým vyšetřením odebraného vzorku, kdy se snižuje výskyt kategorie blíže nespecifikovaného karcinomu (NOS) na 4 %. Imunohistochemicky vykazují vzorky pozitivitu p63, p40 a cytokeratinu 5/6, negativitu TTF-1 a cytokeratinu 7 (17, 18). Biologicky se skvamózní karcinom zásadně liší od adenokarcinomu. Je diskutabilní, zda je smysluplné při zjištění skvamózního karcinomu vyšetřovat *EGFR* mutace nebo *ALK* translokaci, protože jejich výskyt je u tohoto typu nádoru na rozdíl od adenokarcinomu velmi vzácný, stejně jako výskyt mutací *KRAS* (19, 20, 21). Naopak se jako potenciální cíle pro terapii jeví alterace drah ERBB, FGFR1, PTEN, PIK3CA/AKT1, event. DDR nebo JAK (obrázek 6). Úspěšné cílené léčbě zatím brání fakt, že mutační nálož, změny receptorů jsou příliš velké a zásadní řídicí mutace zatím nebyly identifikovány. Vyšetřování těchto genetických změn zatím nemá diagnostický ani prognostický význam, třebaže například mutace tumor supresorického genu *TP53* se nachází až v 80 % nádorů. Jako prediktivní marker účinnosti imunoterapie se jeví imunohistochemické vyšetření PDL-1, ale indikace, interpretace výsledků a samotný význam se zatím upřesňují.

Carcinoma in situ

Rozvoj skvamózního karcinomu in situ lze sledovat na sliznici dýchacích cest pomocí autofluorescenční bronchoskopie, která zachytí vývoj hyperplazie, lehké, střední a těžké dysplazie s přechodem do neinvazivního karcinomu (22). K upřesnění základního morfologického vyšetření lze imunohistochemicky použít specifické monoklonální protilátky anti-p63 nebo anti-p40, které mají vyšší specifitu a senzitivitu v odlišení dysplazie od karcinomu (18). Podobný přínos jako autofluorescence může mít pozorování sliznice

Obr. 2. Dobře diferencovaný skvamózní karcinom v hlavním bronchu s povrchovými nekrózami



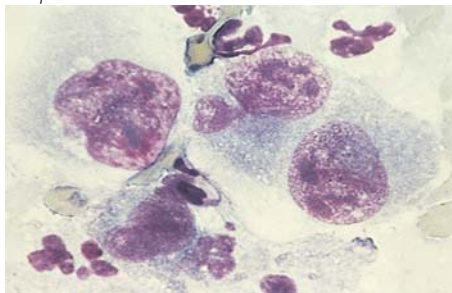
Obr. 3. Skvamózní karcinom s obturací spojného bronchu



Obr. 4. Stenóza bronchu způsobená nádorovou infiltrací



Obr. 5. Cytologický obraz skvamózního karcinomu plic



pomocí metod pracujících s modifikovaným světelným spektrem (NBI nebo I-scan), ale srovnávacích studií je velmi málo. Preventivní vyšetřování těmito metodami se ale nevžilo ani u rizikových nemocných s expozicí kancerogenům. Není také vypracován vhodný algoritmus sledování dysplastických změn na sliznici. K léčbě se využívá endoskopický laser nebo brachyterapie, jako ra-

dikální řešení se doporučuje resekce postižené části bronchu.

Léčba klinického stadia I, II a IIIA

U těchto stadií nebyl prokázán zásadní rozdíl v prognóze mezi skvamózním a neskvamózním karcinomem a léčebné algoritmy nejsou pro jednotlivé histologické typy NSCLC modifikovány. Ve všech případech se preferuje operace, pokud je možná (23). Narůstá význam stereotaktické ablativní radioterapie a radiofrekvenční ablace. U stadií IB, IIA a IIB profitují nemocní z adjuvantní chemoterapie. U časných stadií je adjuvantní radioterapie detrimentální, u stadií s N2 může být přínos pro celkové přežití. U stadia IIIA se léčba už více individualizuje. Lze aplikovat i neoadjuvantní chemoterapii nebo chemoradioterapii, u některých nemocných (IIIA-N2) je výhodnější radikální chemoradioterapie. Dle rozsáhlých metaanalýz se prognóza při adjuvantní i neoadjuvantní chemoterapii u skvamózního a neskvamózního karcinomu nelišila (24, 25). V rámci kombinace s platinovým preparátem se dle studií upřednostňuje vinorelbin, paclitaxel nebo etoposid u všech histologických typů, pemetrexed lze podat u neskvamózního NSCLC.

Léčba klinického stadia IIIB a stadia IV v I. linii

Ve stadiu IIIB je standardním přístupem chemoradioterapie, pokud možno souběžným algoritmem. Ve výjimečných případech lze nádor resekovat, např. když dojde po chemoradioterapii ke snížení stadia nemoci. V některých případech není radioterapie možná, např. u rozsáhlých nebo značně rozpadlých nádorů. U stadia IIIB s použitím radioterapie není specifikována v první linii rozdílná systémová léčba pro skvamózní nebo neskvamózní karcinom. V těchto případech se doporučují maximálně 4 cykly chemoterapie.

Ve stadiu IIIB bez konkomitantní nebo sekvenční radioterapie a ve stadiu IV NSCLC se naopak již delší dobu systémová léčba diferencuje podle histologických typů již od první linie. Tento přístup se začal uplatňovat po vyhodnocení studie JMDB, ve které byl pemetrexed s cisplatinou účinnější než gemcitabin s cisplatinou u adenokarcinomu a u velkobuněčného karcinomu, ale nikoliv u skvamózního karcinomu (26). U adenokarcinomu

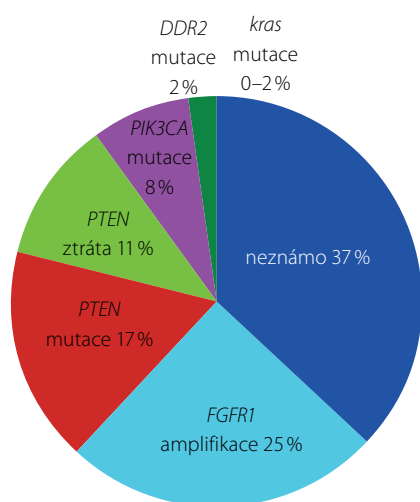
byl signifikantní rozdíl ve prospěch pemetrexedu s mediánem celkového přežití (mOS) 12,6 měsíců oproti 10,9 měsícům v rameni s gemcitabinem (HR 0,84 a p 0,033), u skvamózního byl pemetrexed naopak účinný méně než gemcitabin (9,4 měs. vs. 10,8 měs.).

U neskvamózních typů (adenokarcinom a velkobuněčný karcinom a NOS) připadá v úvahu kombinovaná chemoterapie s bevacizumabem (27) nebo pemetrexed s cisplatinou s tím, že se předpokládá udržovací léčba monoterapií bevacizumabem nebo pemetrexedem, když nedojde k selhání úvodní kombinace. Medián celkového přežití (mOS) u pacientů s udržovací léčbou pemetrexedem zde u adenokarcinomu dosáhl 16,9 měsíců od zahájení léčby ve studii (28). U skvamózního karcinomu se tato léčba neuplatňuje a za standard se považuje dvojkombinace chemoterapie složené z platinového derivátu (**cisplatinu nebo karboplatinu**) a z jednoho z cytostatik 3. generace jako je **docetaxel, paclitaxel, gemcitabin nebo vinorelbin** (29). Tato chemoterapie se podává ve čtyřech až šesti cyklech a je v podstatě stejně účinná u skvamózního karcinomu jako u adenokarcinomu s numericky horšími výsledky u skvamózního karcinomu. To ukázala mimo jiné rozsáhlá studie E1594, kde měl skvamózní karcinom mOS 8,1 měsíců a adenokarcinom 8,3 měsíců (30). V reanalýze několika jiných studií byl mOS 8,4 měsíců u skvamózního a 8,8 měsíců u neskvamózního karcinomu (31). Delší přežití u skvamózního karcinomu bylo zjištěno ve studii JMBD při kombinaci gemcitabin s cisplatinou (mOS 10,8 měsíců) a při použití nab-paclitaxelu s karboplatinou (10,7 měsíců) (26, 32). Odlišení přežívání skvamózního a neskvamózního karcinomu ale nebylo primárním cílem při randomizaci.

Chemoterapie ve druhé linii

Za standardní postup se považuje podání **docetaxelu** v monoterapii v dávce 75 mg/m², který prokázal prodloužení přežití ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (7,5 měs. vs. 4,8 měs, p 0,01) ve studii TAX 317 a větší účinnost oproti jiné chemoterapii ve studii TAX 320 (33, 34). S výhradami lze podat i gemcitabin nebo vinorelbin. Léčba se podává bez ohledu na histologický typ NSCLC u nemocných v dobrém klinickém stavu za účelem prodloužení přežití a zlepšení symptomatické kontroly. Podávání pemetrexedu v monoterapii ve druhé linii bylo ve srovnání s docetaxelem účinnější pouze u neskvamózního

Obr. 6. Potenciální cíle pro léčbu skvamózního karcinomu plic (Paik, 2012)



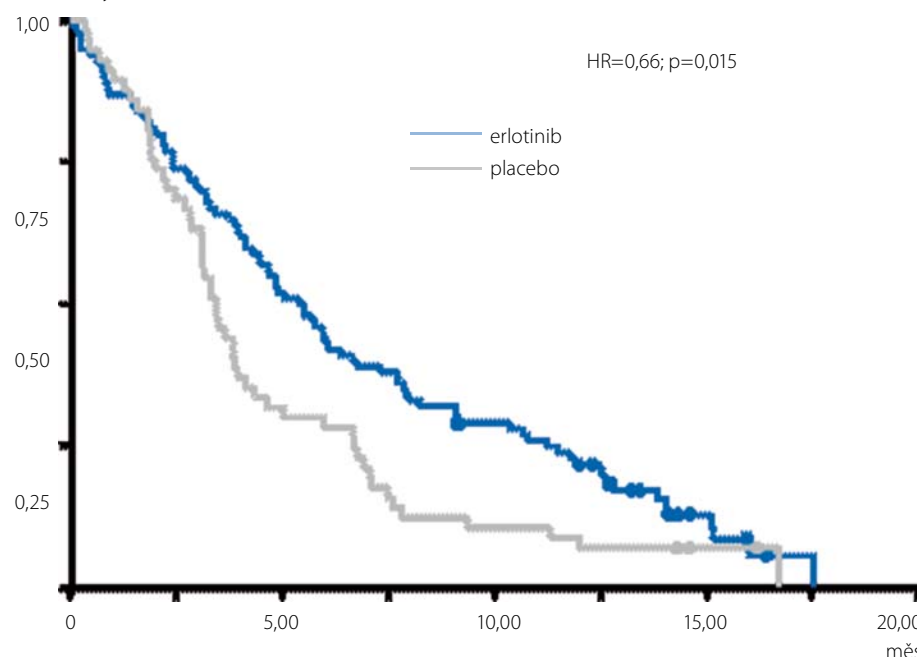
typu karcinomu plic a u skvamózního karcinomu není indikováno (35, 36).

Cílená léčba

Cílená léčba přinesla významné prodloužení života u specifikovaných skupin nemocných s NSCLC především neskvamózního typu a její výhodou je mnohem menší výskyt závažných vedlejších účinků. V první linii léčby jsou používány inhibitory tyrozinkinázy epidermálního růstového faktoru (EGFR) erlotinib, gefitinib a afatinib, event. při vzniku rezistence v další linii osimertinib (37). Prospěch z této léčby mají jen nemocní, u nichž jsou v nádoru přítomny specifické mutace. Dalším cíleným přípravkem je crizotinib, který je indikován k terapii pacientů s prokázanou translokací EML4-ALK (38). Při vzniku rezistence se může podat ceritinib a probíhají další studie s léky jako je alectinib, brigatinib a další (39).

Uplatnění těchto léčebných přípravků je u skvamózního karcinomu omezeno. Výskyt mutací *EGFR* a translokace EML4-ALK je u tohoto typu nádoru extrémně vzácný, někteří autoři o této možnosti pochybují vůbec s tím, že mnohdy se při podrobnějším vyšetření zjistí, že se jedná o adenoskvamózní nebo jinak nevyhraněné formy nádoru (21). Výjimkou je podání **erlotinibu** v druhé a dalších liniích u nemocných bez známé *EGFR* mutace nebo při nemožnosti provést histologický odběr vzorku tkáně, protože existují studie prokazující přínos erlotinibu v těchto skupinách. Retrospektivní analýzou bylo hodnoceno 311 pacientů ze studie BR.21 s vyšetřenou expresí *EGFR* pomocí imunohistochemie a znalostí kuřácké anamnézy (40). Přestože největší benefit měli nekuřáci s pozitivitou

Obr. 7. Účinek erlotinibu oproti placebu u mužů, kuřáků se skvamózním karcinomem v druhé a dalších liniích léčby



EGFR i u 122 kuřáků se skvamózním karcinomem bylo prokázáno zlepšení přežití. Oproti placebu došlo k prodloužení mOS (5,6 měs. vs. 3,6 měs. při HR 0,66 a p 0,015) (obrázek 7). Samotná *EGFR* pozitivita neinterferovala s výsledky léčby. Tento výsledek lze kritizovat z pohledu relativně malého počtu pacientů a také proto, že nešlo o primární ani sekundární cíl dané studie.

Nicméně účinnost erlotinibu lze podpořit analýzou studie fáze 3 TITAN, kde měl erlotinib v druhé linii srovnatelné přežití jako podaná chemoterapie docetaxelem (mOS 5,3 měs. vs. 5,5 měs. u docetaxelu), ale výskyt vedlejších účinků byl u erlotinibu mnohem menší (41). Podobné závěry lze učinit z dalších menších studií DELTA a TAILOR (asi 100 pacientů v každém rameni), které ukazují srovnatelný účinek erlotinibu a docetaxelu u *EGFR* nemutovaných nádorů, co se týká celkového přežití. Takto léčených nemocných se skvamózním karcinomem zde však bylo pouze kolem třiceti v každém rameni. Podání erlotinibu v druhé linii u skvamózního karcinomu plic je tedy výhodné především při nemožnosti podat chemoterapii docetaxelem (42, 43). Uplatní se i výhoda indikace u nemocných v horším celkovém stavu včetně PS2 a podání v dalších liniích.

Paliativní léčba

Jako u jiných histologických typů karcinomu plic jde o léčbu nejčastějších symptomů, jako je kašel, dušnost, bolest na hrudníku, nutritivní

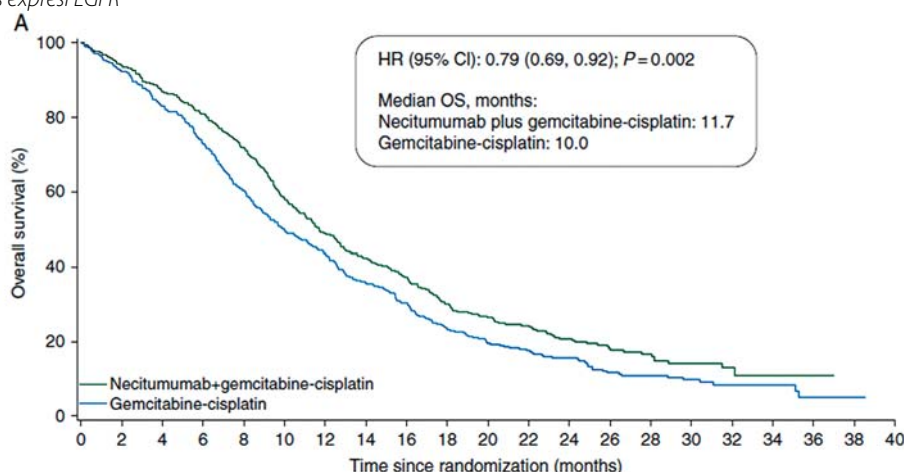
podpora nebo stabilizace komorbidit. Ve specifických případech se léčí syndrom horní duté žíly, pleurální a perikardiální výpotek nebo neurologické potíže, ošetřují se projevy vzdálených metastáz (44). U skvamózního karcinomu plic s centrální lokalizací má zásadní roli **terapeutická bronchologie**, která pomáhá při obstrukcích velkých dýchacích cest. K rekanalizaci se používají různé typy endoskopických laserů, elektrokauter, kryokauter nebo plasma beamer. Již poněkud méně se provádí brachyterapie. Ke stabilizaci dýchacích cest lze zavádět různé typy tracheálních, tracheobronchiálních nebo bronchiálních stentů (15, 45).

Nové možnosti léčby skvamózního karcinomu plic

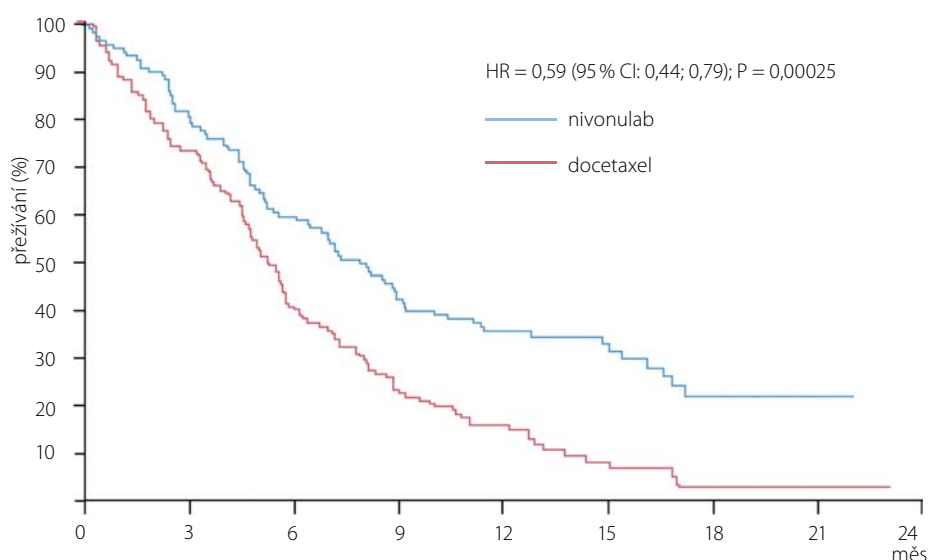
Přestože bylo testováno mnoho nových látek, jen několik z nich prokázalo účinnost ve studiích fáze 3 s nadějí, že budou používány v praxi.

Zcela novou možností v biologické léčbě skvamózního karcinomu plic v **první linii** je **necitumumab**, anti *EGFR* humánní monoklonální IgG1 protilátka cílící na receptor typu 1 pro epidermální růstový faktor (*EGFR*). K receptoru má vysokou afinitu a po navázání brání aktivaci receptoru a *EGFR* signální dráhy přirozenými ligandy (např. EGF, TGF α). Blokáda *EGFR* signální dráhy vede k inhibici proliferace, snížení přežívání a migrace nádorových buněk. Registrační studie fáze 3 SQUIRE byla provedena u nemocných se skvamózním karcino-

Obr. 8. Výsledky studie SQUIRE s necitumumabem v první linii léčby skvamózního karcinomu plic s expresí EGFR



Obr. 9. Studie CheckMate-017, nivolumab versus docetaxel ve druhé linii léčby u skvamózního karcinomu plic



mem plic stadia IV bez předchozí systémové léčby a ECOG PS 0–2 (46). Bylo zařazeno 1 093 pacientů a studie ukázala, že necitumumab v dávce 800 mg D1, D8 přidaný k chemoterapii gemcitabinem a cisplatinou prodloužil v ITT populaci celkové přežití (10,5 měs. vs. 9,9 měs. HR 0,84, $p=0,012$), což bylo primárním cílem studie. Došlo také k signifikantnímu prodloužení PFS a četnosti dosažení kontroly onemocnění, bez nepříznivého ovlivnění kvality života. Přidání necitumumabu ke kombinaci gemcitabin/cisplatinu nezhoršovalo výskyt toxicit souvisejících s podáváním chemoterapie a nevedlo ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků vedoucích k úmrtí. Došlo především k vyššímu výskytu kožních toxicit a hypomagnezémie. K většímu rozdílu v délce celkového přežití došlo u podskupiny pacientů s imunohistochemicky prokázanou expresí proteinu EGFR v nádorové tkáni, kterých bylo 95 % z vyšetřených a měli mOS 11,7 měsíců vs. 10,0 měs-

síců (HR 0,79; $p=0,002$) (obrázek 8). Necitumumab je na základě této podskupinové analýzy v EU indikován v kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím dlaždicobuněčným nemalobuněčným karcinomem plic s expresí receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), kteří k léčbě tohoto onemocnění dosud neužívali chemoterapii. Je to první anti EGFR monoklonální protilátka registrovaná k léčbě NSCLC a první přípravek biologické léčby pro použití v kombinaci s chemoterapií v 1. linii léčby skvamózního NSCLC.

Přínos pro pacienty v druhé linii léčby ukázala studie fáze 3 LUX Lung 8 čelně srovnávající afatinib v dávce 40 mg s erlotinibem (150 mg) u předléčených nemocných stadia IIIB a IV skvamózního karcinomu plic (47). Do studie bylo zařazeno 795 pacientů a afatinib v ní prokázal větší účinnost než erlotinib (7,9 měs. vs. 6,8 měs., HR 0,81, $p=0,0077$)

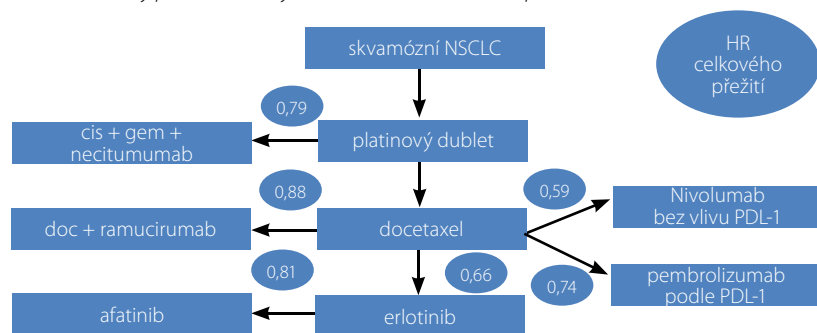
při dobré úrovni kontroly symptomů. Objektivní odpověď a výskyt vedlejších účinků byly srovnatelné. U afatinibu bylo více závažných průjmů a u erlotinibu více kožních projevů. Afatinib jako ireverzibilní inhibitor tyrozinové kinázy EGFR se již osvědčil v léčbě v první linii adenokarcinomu plic s prokázanou EGFR mutací a na základě studie LUX Lung 8 se tedy otevírá jeho nová indikace.

Novým potenciálním lékem v druhé linii léčby skvamózního karcinomu je ramucirumab. Ramucirumab je humánní IgG1 monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou a specificitou na lidský VEGF receptor-2. Míra exprese VEGF receptoru 2 v nádorové tkáni a denzita nádorové mikrocirkulace je u pacientů s NSCLC asociována se špatnou prognózou onemocnění, zvýšeným rizikem metastazování a rekurence nádoru a s nižším PFS. VEGF-A/VEGFR2 signální dráha je významnou složkou nádorové angiogeneze, jejíž ovlivnění je jedním z cílů v léčbě NSCLC. Registrační studie fáze 3 REVEL ukázala, že ramucirumab v dávce 10 mg/kg přidaný k docetaxelu ve druhé linii léčby pokročilého NSCLC po progresi v průběhu, nebo po ukončení léčby režimem kombinované chemoterapie s platinovým derivátem (včetně případné přechodí léčby bevacizumabem) zvyšuje medián celkového přežití (10,5 měs. vs. 9,1 měs., HR 0,86 $p=0,023$), včetně prodloužení PFS a zvýšení četnosti odpovědi na léčbu, bez nepříznivého ovlivnění kvality života. Profil nežádoucích účinků odpovídá ostatním přípravkům antiangiogenní léčby (48). Lék byl stejně úspěšný u všech histologických typů NSCLC. U skvamózního karcinomu byl mOS 9,5 měs. u kombinace a 8,2 měs. u monoterapie docetaxelem. Ramucirumab se tak může přiřadit k dalším dvěma přípravkům antiangiogenní léčby schváleným pro použití u pokročilého NSCLC, k bevacizumabu a nintedanibu. Zatímco jsou ale bevacizumab a nintedanib indikovány k léčbě pouze u neskvamózního karcinomu, je ramucirumab prvním přípravkem antiangiogenní léčby, který lze použít v léčbě pacientů se skvamózním karcinomem plic. Žádný z těchto antiangiogenních léků nemá identifikovaný specifický prediktor účinnosti, i když obecně pravděpodobně působí více u nádorů s vysokou expresí VEGF.

Imunoterapie

Imunoterapie nepochybně přinesla nové nádeje do léčby karcinomu plic včetně skvamózního histologického typu. Jde o historicky již delší dobu

Obr. 10. Současný potenciál léčby skvamózního karcinomu plic



známý princip ničení nádoru posílením imunity v její rozpoznávací i efektorové složce. Místo nespecifické aktivace se nyní využívá vysoce selektivní princip eliminace inhibičních mechanismů, které brání rozpoznávání nádoru, a následného využití přirozených mechanismů zlikvidování nádoru. Výhodou léčby je minimální výskyt vedlejších účinků a dlouhé trvání odpovědi u některých nemocných. Je zřejmé, že se imunoterapie bude uplatňovat u NSCLC bez ohledu na histologický typ a běží i studie s malobuněčným karcinomem plic. Uplatňují se inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí několika skupin. Anti PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab), anti PDL-1 protilátky (atezolizumab, durvalumab, avelumab) nebo anti-CTLA-4 protilátky (ipilimumab, tremelimumab). Zatím se diskutuje, jak se při výběru pacientů uplatní doposud jediný používaný prediktor účinku, kterým je PDL-1. V současné době se u skvamózního karcinomu plic s imunoterapií počítá v **druhé linii léčby** a na základě registrační studie fáze 3 CheckMate 017 lze podávat **nivolumab** (49) (obrázek 9). Je to plně humánní IgG4 monoklonální protilátka, která blokuje PD-1 receptor na povrchu T-buněk, což vede k aktivaci protinádorové imunitní odpovědi a překonání imunotolerance nádoru. Ve studii CheckMate 017 byla prokázána vyšší účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg co 2 týdny než docetaxelu (75 mg/m²), mOS byl 9,2 měsíců vs. 6,0 měsíců při HR 0,59 a p 0,00025. Jeden rok přežilo 42% v rameni s nivolumabem a 24% v rameni s docetaxelem. Objektivní odpověď byla zjištěna u 20% oproti 9% u docetaxelu a asi u 30% nemocných přetrvává dlouhodobé přežití bez známek progresu. Došlo k významnému zlepšení symptomů a poměrně malému výskytu

nežádoucích účinků, kterými byly nejčastěji únava, dušnost, bolesti svalů a kostí, snížená chuť k jídlu, kašel, nevolnost a zácpa. Jako v jiných studiích s imunoterapií došlo k nežádoucím účinkům souvisejícím s imunitou jako je pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida a poruchy ledvinových funkcí, hypotyreóza nebo hypertyreóza. Účinnost nivolumabu nebyla expresí PDL-1 ovlivněna.

Druhým lékem s potenciálním uplatněním v **druhé linii léčby** skvamózního karcinomu plic je **pembrolizumab**. Registrační studie fáze 3 KEYNOTE-010 hodnotila pembrolizumab u pacientů s pokročilým NSCLC, u kterých byla prokázána pozitivita PD-L1 exprese aspoň na úrovni 1% nádorových buněk (50). Celkem 1 034 pacientů dostalo buď pembrolizumab (2 mg/kg nebo 10 mg/kg) oproti docetaxelu (75 mg/m²). Medián přežití byl u pembrolizumabu signifikantně delší, přičemž v dávce 2 mg/kg to bylo 10,4 měsíců, v dávce 10 mg/kg byl mOS 12,7 měsíců a u docetaxelu byl jen 8,5 měsíců. Výsledek závisel na míře exprese PD-L1. Optimální byl výsledek u nemocných s vysokou expresí PD-L1 (nad 50% nádorových buněk). U pembrolizumabu 2 mg/kg byl mOS 14,9 měsíců, u dávky 10 mg/kg to bylo 17,3 měsíců, zatímco u srovnávaného docetaxelu to bylo jen 8,2 měsíců. U populace pacientů s nádory exprimujícími PDL-1 nad 50% byl také zřetelně vyšší počet objektivních odpovědí. Skvamózní karcinom tvořil 20% souboru, výsledky se nelišily podle histologických typů NSCLC. Zlepšení celkového přežití pro skvamózní karcinom bylo HR 0,74. Toxicita léčby byla přijatelná a vedlejší účinky stupně 3 a 4 se pohybovaly od 10% do 14%. Nejčastěji šlo o kožní toxicitu (rash a pruritus), dále se vyskytla kolitida v 1% a pneumonitida u 2% pacientů. Jednou z dal-

ších studií s inhibitory imunitních reakcí je studie fáze 2 Poplar s atezolizumabem v dávce 1 200 mg (51). Bylo zde zařazeno 142 pacientů, výsledky byly srovnány s docetaxelem ve standardní dávce 75 mg/m² co 3 týdny. Celkové přežití dosáhlo 12,6 měsíců oproti 9,7 měsícům v rameni s docetaxelem (HR 0,73, p 0,04). U pacientů byla exprese PD-L1 ověřována na nádorových buňkách i infiltrujících T-lymfocytech.

Po slibných výsledcích uvedených i v jiných studiích lze konstatovat, že imunoterapie je teprve v začátcích poznávání. V dalším plánu je vyhodnocení sledování účinku kombinací imunoterapie s chemoterapií, s antiangiogenní léčbou nebo s TK inhibitory. Imunoterapeutické přípravky se také podávají v kombinacích. Probíhají studie v druhé i první linii pokročilého onemocnění, v adjuvantní léčbě nebo s chemoradioterapií u časných stadií a stadia III. Zatím lze konstatovat, že se účinek imunoterapie zásadně neliší mezi skvamózním karcinomem a adenokarcinomem nebo jinými typy NSCLC.

Současný potenciál léčby skvamózního karcinomu plic ukazuje modifikované schéma dle Vansteenkiste (obrázek 10).

Závěr

Po mnoha letech v zásadě neměnných léčebných postupů dochází u skvamózního karcinomu plic k posunu v léčbě především lokálně pokročilých a metastatických stadií nemoci. Nové léky prodlužují přežití a mají málo vedlejších účinků při zachování dobré kvality života. V reálné léčbě se prosazují postupně na základě výsledků klinických studií, ale i podle hodnocení nákladové efektivity tak, jak to umožňují finanční limity zdravotnických systémů jednotlivých států. Současnost skvamózního karcinomu plic je stále neuspokojivá, ale je zřejmé, že budoucnost dává naději na podstatné zlepšení perspektivy nemocných s touto nemocí. Při stále zvyšujících se nákladech na léčbu je třeba připomenout, že u skvamózního karcinomu platí více než u jiných typů nádorů, že neefektivnějším postupem je účinná prevence ve smyslu omezování kouření a boje proti všem formám konzumace tabákových výrobků.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics 2015. CA-A Cancer Journal for Clinicians 2015; 65(1): 5–29.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Aggregated

With State, Total US (1969–2011) <Katrina/Rita Population Adjustment>. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2014; under-

lying mortality data provided by National Center for Health Statistics 2014.

3. www.svod.cz Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR - analýzy.

4. Skříčková J, Kolek V, Pešek M, et al. Mapování epidemiologické situace nemalobuněčného karcinomu plic a obraz léčebné péče v ČR s důrazem na léčbu neresekovatelného a metastatického stadia v letech 2007–2013. *Ekonomie ve zdravotnictví & hodnocení zdravotnických technologií*, 2016; 2(1): 24–32.
5. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*, 2012; 131(5): 1210–1219.
6. Pavlík T, Majek O, Buchler T, et al. (2013). Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. *Cancer Epidemiology*, 2014; 38(1): 28–34.
7. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCare-5 study. *European Journal of Cancer*, 2015; 51(15): 2242–2253.
8. Cetin K, Ettinger DS, Hejal Y. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol*, 2011; 3: 139–148.
9. Gronberg BH, Sundstrom S, Kaasa S, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *Eur J Cancer*, 2010; 46: 2225–2234.
10. Lee PN, Forey BA. Indirectly estimated absolute lung cancer mortality rates by smoking status and histological type based on a systematic review. *BMC Cancer*, 2013; 13: 189–224.
11. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Improving survival for stage IV non-small cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results survey from 1990 to 2005. *J Thor Oncol*, 2009; 4(12): 1524–1529.
12. Rosadodchirstenson ML, Templeton PA, Moran CA, et al. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 1994; 14(2): 429–446.
13. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD, et al. Causes of Death of Patients With Lung Cancer *Arch Pathol Lab Med*, 2012; 136(12): 1552–1557.
14. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: Are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 111(6): 1125–1134.
15. Mathur NP, Poletti V. Interventional Pulmonology: Current State of the Art. *Curr Opin Pulm Med*, 2016; 22(3): 243–244.
16. Heighway J, Betticher DC. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol, 2004; 8: 133–136.
17. Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, et al. Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol*, 2011; 6: 1849–1856.
18. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, et al. p40 (Delta Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma *Mod Pathol*, 2012; 25(3): 405–415.
19. Hammerson PS, Lawrence MS, Voet D, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*, 2012; 489(7417): 519–525.
20. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res*, 2012; 18(9): 2443–2451.
21. Rekhtman N, Paik, PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res*, 2012; 18: 1167–1176.
22. Venmans BJ, van Boxem TJ, Smit EF, et al. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest*, 2000; 117(6): 1572–1576.
23. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc*, 2013; 24(6): 89–98.
24. Auperin A, Le Chevalier T, Le Pechoux C, et al. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet*, 2010; 375(9722): 1267–1277.
25. Burdett S, Ryzdzewska LHM, Tierney JF, et al. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2014; 383(9928): 1561–1571.
26. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 26(21): 3543–3551.
27. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small lung cancer. *N Engl J Med*, 2006; 355(24): 2542–2550.
28. Paz-Ares L, Luis G, de Marinis F, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2013; 31(23): 2895–2902.
29. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014; 25(3): 27–39.
30. Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, et al. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? An analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Lung Cancer*, 2013; 81(1): 47–52.
31. Kelly K, Chansky K, Mack PC, et al. Chemotherapy outcomes by histologic subtypes of non-small cell lung cancer: analysis of the Southwest Oncology Group database for antimicrotubule-platinum therapy. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(6): 627–635.
32. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2055–2062.
33. Sheperd F, Dancy J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095–2103.
34. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN. The TAX 320 Non-Small-Cell Lung Cancer Study Group. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2354–2362.
35. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. 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(9): 1589–1597.
36. Scagliotti G, Hanna N, Fosella F, et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III. *StudiesThe Oncologist*, 2009; 14(3): 253–263.
37. National comprehensive cancer network. NCCN Guidelines Version 4. 2016. Non-small-cell Lung Cancer, Inc. 2016.
38. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385–2394.
39. Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet oncology*, 2016; 17(4): 452–463.
40. Clark GM, Zborowski DM, Santabárbara P, et al. Smoking History and Epidermal Growth Factor Receptor Expression as Predictors of Survival Benefit from Erlotinib for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 *Clin Lung Cancer* 2006; 7(6): 389–394.
41. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncology* 2012; 13(3): 300–308.
42. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol*, 2014; 32(18): 1902–1908.
43. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al. TAILOR trials. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 981–988.
44. Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumonologie*. Maxdorf Praha 2012: 491 s.
45. Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J*, 2002; 19(2): 356–373.
46. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 763–774.
47. Soria J-C, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2015; 16(8): 897–907.
48. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucicirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial *Lancet* 2014; 384(9944): 665–673.
49. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135.
50. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550.
51. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. For the POPLAR Study Group. Atezolizumab versus Docetaxel for Patients With previously treated Non-Small Cell Lung Cancer (POPLAR): a multicentre open label randomized phase 2 controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837–1846.

Systémová léčba adenokarcinomu plic

Martin Svatoň

Klinika pneumologie, FN a LF UK Plzeň

Plicní adenokarcinomy jsou u značné části nemocných diagnostikovány až ve stadiu generalizovaného onemocnění, kde hraje primární roli systémová léčba. Chemoterapie nadále zůstává základní modalitou pro většinu pacientů v první linii léčby, její účinnost může být dále podpořena inhibicí angiogeneze. V druhé linii se situace mění – své místo si zde nachází imunoterapie, i když přímé srovnání s účinnějšími režimy kombinované léčby docetaxelu s inhibitory angiogeneze nebylo provedeno. Cílená léčba našla své místo u pacientů s prokázanou senzitivní *EGFR* mutací či translokací genů *ALK* nebo *ROS1*. Navíc v případě rezistence na úvodní preparáty lze v řadě případů užít lék vyšší generace. Řada studií navíc probíhá – mohly by přinést opět další krok ke zlepšení nedobrych vyhlídek těchto pacientů.

Klíčová slova: NSCLC, adenokarcinom, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie.

Systemic therapy of lung adenocarcinoma

Lung adenocarcinomas are for the majority of patients diagnosed at the stage of generalized disease, where systemic therapy plays the primary role. Chemotherapy remains the fundamental modality for most of the patients of first-line treatment. Its effectiveness can be further enhanced by angiogenesis inhibitors. The situation is changing in the second line treatment – immunotherapy plays important role in these cases, although direct comparison with more efficient combinations of docetaxel with angiogenesis inhibitors has not been done yet. Targeted therapy has found its place for patients with proven sensitive *EGFR* mutations or translocations of genes *ALK* or *ROS1*. Moreover, in case of resistance to the first line drugs, the next generation medication can be used in some cases. In addition, numerous studies are in progress – they could bring another step to improve prognosis of those patients.

Key words: NSCLC, adenocarcinoma, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod

Plicní karcinom zaujímá se svými více než 6 000 případy ročně jedno z nejčastějších nádorových zhoubných onemocnění v České republice (1). Většina případů je hlášena v pokročilém stadiu, čemuž odpovídá i vysoká mortalita. Nemalební plicní karcinom (NSCLC) představuje většinu z těchto diagnóz, kde adenokarcinom zaujímá významné místo. Ačkoliv se v posledních letech rozrostly léčebné možnosti jeho generalizovaného stadia IV o nové cílené molekuly a imunoterapii, základem pro většinu pacientů zůstává nadále chemoterapie. Vzhledem k omezenému rozsahu se práce nevěnuje možným nežádoucím účinkům jednotlivých léčebných modalit.

Chemoterapie první linie

U pacientů s neprokázanou senzitivní mutací *EGFR*, *ALK* či *ROS1* zůstává chemoterapie první linií volby pro pacienty s dobrým stavem výkonosti (PS). Avšak i u pacientů se zmíněnými prokázanými genetickými odchylkami po vyčerpání možnosti cílené léčby přichází „chemoterapie první linie“ rovněž na řadu (2). Metaanalýza prokázala zlepšení přežití pacientů, kteří podstoupili tuto léčbu vůči těm nemocným, kteří obdrželi pouze nejlepší podpůrnou léčbu (3). Standardem léčby byla dlouho kombinace platinového derivátu s docetaxelem, paclitaxelem či gemcitabinem, které prokázaly obdobnou účinnost (4). Režimy s cisplatinou se pak zdají být superiorní vůči karboplatině (5). Situaci

změnil příchod pemetrexedu, který dokázal prodloužit přežití pacientů s adenokarcinomy (6, 7). Další možností je užití kombinace platinového derivátu s bevacizumabem (viz níže). Studie fáze III srovnávají režim pemetrexed-carboplatina s udržovací terapií pemetrexedem vs. paclitaxel-bevacizumab-carboplatina, následovaná v udržovací léčbě bevacizumabem prokázaly obdobnou účinnost obou režimů včetně doby do progresu onemocnění (PFS) i celkového přežití (OS) (8). Nutno však poznamenat, že standardním partnerem pro pemetrexed je cisplatin, která v této studii nebyla použita. Neplatinové kombinace chemoterapeutik nejsou běžně doporučovány (9). Délka léčby by měla být 4 až 6 cyklů (10).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Svatoň, svatonm@fnplzen.cz

Klinika pneumologie, FN a LF UK Plzeň, dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 12. 8. 2016

Udržovací léčba

Pemetrexed prokázal prodloužení přežití při užití u pacientů jak v režimu tzv. switch maintenance (OS 10,6 vs. 13,4 měsíce), tak i pokračující udržovací léčby (OS 11 vs. 13,9 měsíce) a stal se tak rutinně používaným lékem v tomto režimu (11, 12).

Bevacizumab je též obvykle užíván jako udržovací léčba po 4 cyklech režimu paclitaxel-carboplatina-bevacizumab (viz níže).

Chemoterapie druhé linie

Do nedávné doby tvořil zlatý standard chemoterapie 2. linie docetaxel, který prokázal nejen lepší přežití ve srovnání s placebem (13), ale i režimem s vinorelbinem a isofosmamidem (14). Pemetrexed následně demonstroval stejnou účinnost jako docetaxel, nicméně s lepším profilem nežádoucích účinků (15), proto je některými pracovišti preferován (nebyl-li užít v 1. linii). Pemetrexed/docetaxel byly obvykle preferovány ve druhé linii před erlotinibem především na základě studie TAILOR, která poukázala na horší přežití pacientů léčících se ve 2. linii léčby erlotinibem vs. docetaxelem (PFS 2,9 vs. 2,4 měsíce, OS 5,4 vs. 8,2 měsíce) (16). Erlotinib u pacientů bez EGFR senzitivních mutací byl tedy odsunut do 3. linie léčby, kde ve studii fáze III demonstroval lepší přežití vůči placebu (17). Zavedenou praxi v rámci 2. linie změnili jednak kombinace docetaxelu s inhibitory angiogeneze a posun v imunoterapii (viz níže).

Cílená léčba

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor Gene)

Senzitivní EGFR mutace jsou v současné době jediným klinicky využívaným prediktivním markerem účinnosti léčby pomocí EGFR-TKI (EGFR tyrozin kinázových inhibitorů) (2, 18). Celosvětově se uvádí výskyt EGFR mutací u zhruba 20 % pacientů (19). Jejich četnost je ale vyšší u asijské populace, žen, nekuřáček a především adenokarcinomu (20).

EGFR TKI 1. generace

Z této skupiny léků se v klinické praxi používají v první linii léčby u pokročilého NSCLC dvě reverzibilní EGFR-TKI – gefitinib a erlotinib. Gefitinib demonstroval svoji účinnost u pacientů s EGFR senzitivními mutacemi ve studii IPASS

(21), kdy bylo dosaženo statisticky významného zlepšení PFS v této podskupině léčené gefitinibem oproti pacientům léčených platinovým doubletem. OS bylo srovnatelné, nejspíše v důsledku značného cross-overu mezi větvemi studie. Obdobně i erlotinib prokázal prodloužení PFS ve srovnání s chemoterapií u pacientů s EGFR senzitivními mutacemi. V evropské studii EURTAC činil rozdíl v PFS 4,5 měsíce (22). OS bylo opět srovnatelné při rovněž vysokém cross-overu.

EGFR TKI 2. generace

V důsledku poměrně brzké progresy pacientů léčených 1. generací EGFR-TKI byla snaha vyvinout účinnější inhibitory. Mezi touto tzv. druhou generací EGFR-TKI se prozatím ujal v klinické praxi pouze afatinib, což je perorální, vysoce selektivní, ireverzibilní blokátor ErbB rodiny (23). Ve studiích LUX-LUNG 3 a 6 (24, 25) demonstroval též zlepšení PFS vůči zavedené chemoterapii 1. linie, navíc v následné metaanalýze (vzniklé spojením obou zmíněných studií) prokázal, jako první práce, prodloužení přežití u EGFR-TKIs – zde konkrétně pro subpopulaci pacientů s EGFR mutacemi s delecí 19 (26). V recentně publikované studii LUX-LUNG 7 fáze 2B pak ukazuje na možné mírné zlepšení PFS ve srovnání s gefitinibem (27). Nicméně pro vznikající rezistentní mutaci T790M se ukázala jako zásadní až 3. generace EGFR-TKI.

EGFR TKI 3. generace

Mezi vývojem nejpokročilejší preparáty patří molekuly osimertinib a rociletinib, oba patřící mezi ireverzibilní inhibitory citlivé na dosud rezistentní mutaci T790M (28). Osimertinib v dávce 80mg/den dosáhl ve studii fáze II (AURA2) u pacientů předléčených EGFR 1./2. generace PFS 11 měsíců (29). V brzké době by měl být též dostupný i v České republice. Rociletinib pak ve studii fáze II dosáhl v celkové populaci předléčených pacientů PFS 8 měsíců a u pacientů bez historie mozkových metastáz 10,3 měsíce (30).

ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

U NSCLC se objevuje translokace genu ALK u zhruba 5 % nemocných (31). Její častější výskyt je též spjatý s mladšími ženami, nekuřáckým statutem a adenokarcinomy (32). Prvním úspěšným preparátem na tento onkogen byl

crizotinib. Na základě studií fáze III (PROFILE 1014 a 1007) prokázal svoji účinnost v dávce 250 mg 2x denně jak v první, tak ve druhé linii léčby (33, 34). U druhé linie léčby bylo dosaženo PFS 7,7 měsíce, v první linii pak 10,9 měsíce, v obou případech významně více než u porovnávané chemoterapie. Omezením crizotinibu se ukázal opět vznik rezistence po určité době terapie a dále nízký průnik do CNS, kdy jedním z možností jejího překonání je podávání preparátu vyšší generace (32).

Mezi nimi již vstoupily do klinické praxe dva léky (ceritinib a alectinib) a další molekuly jsou ve vývoji. Ceritinib ve studii fáze I (ASCEND-1) prokázal na 255 pacientech s dávkou 750 mg/den PFS 18,4 měsíce u pacientů bez předchozí terapie crizotinibem a 6,9 měsíce u ALK-TKI předléčených nemocných (35). Jeho aktivita na mozkové metastázy byla prokázána i u části nemocných (kontrola intrakraniálních metastáz byla dosažena u 79 % ALK-TKI nepředléčených a u 65 % předléčených pacientů). Alectinib v dávce 600 mg 2x denně u pacientů předléčených crizotinibem dosáhl objektivní léčebné odpovědi (ORR) 50 % a PFS 8,9 měsíce s rovněž dobrou kontrolou intrakraniálních metastáz (36).

ROS1 (ROS proto-oncogene 1)

Trvalá aktivita onkogenu ROS1 může být navozena jeho translokací, které byly prokázány i u přibližně 1 % pacientů s NSCLC – více opět u nekuřáků a žen (37). Vzhledem k podobnosti s molekulou ALK byla na základě preklinických nadějných výsledků realizována studie fáze I s crizotinibem s jeho zvyklým dávkováním 250 mg 2x denně. Výsledkem bylo dosažení velmi slibného ORR dosahujícího 72 % (38), na jehož základě crizotinib rozšířil své klinické pole působnosti i o tuto indikaci.

Inhibitory angiogeneze

U mnoha nádorů, včetně NSCLC, byl prokázán významný vliv proangienních cest na šíření, progresi a metastazování nádorů (39). Preklinický výzkum ukázal jako zásadní molekuly podporující angiogenezi především vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor (FGF) (39). Na základě tohoto byla vyvíjena řada molekul, kdy do klinické praxe pronikly prozatím 3 – bevacizumab, ramucirumab a nin-

tedanib. Trvajícím nedostatkem těchto léků je nadále absence prediktivních markerů pro jejich použití (40).

Bevacizumab (41) představuje protilátku proti VEGF, která je užívána v první linii v kombinaci s platinovým doubletem. Svoji účinnost ukázal v několika klinických studiích. Studie fáze III ECOG 4599 porovnávala terapii paclitaxel + carboplatina +/- bevacizumab (15 mg/kg) u neskvamózního pokročilého NSCLC (pacienti s dlaždicobuněčnými karcinomy byli na základě předchozích studií pro zvýšené riziko krvácení vyřazeni). Výsledkem přidání bevacizumabu bylo signifikantní zlepšení PFS (6,4 vs. 4,5 měsíce) i OS (12,3 vs. 10,3 měsíce). Další studie fáze III AVALON porovnávala účinnost režimů cisplatina + gemcitabin +/- bevacizumab (15 mg/kg nebo 7,5 mg/kg) opět u neskvamózního pokročilého NSCLC. Studie prokázala signifikantní benefit stran PFS, OS tentokrát signifikantně zvýšeno nebylo. Pro riziko hemoptýzy není tato léčba doporučována u pacientů s předchozí anamnézou hemoptýzy a u tumorů v blízkosti větších cév. Bevacizumab se ukázal v klinických studiích vhodný i pro pokračovací terapii do progresu (po skončení podávání spolu s první linií chemoterapie).

Ramucirumab (42) cílí na extracelulární doménu receptoru VEGFR-2. Klinická studie fáze III REVEL porovnávala jeho účinnost v druhé linii léčby, kde bylo prokázáno signifikantní prodloužení PFS (4,5 vs. 3 měsíce) i OS (10,5 vs.

9,1 měsíce) po přidání ramucirumabu k režimu s docetaxelem nezávisle na histologickém typu.

Nintedanib (43) představuje TKI, který cílí jednak na VEGFR a dále na PDGFR a FGFR. V klinických studiích LUME-lung 1 a 2 bylo zkoumáno zvýšení účinnosti druhé linie léčby po jeho přidání k docetaxelu resp. pemetrexedu. Ve studii LUME-lung 1 bylo zlepšeno PFS i OS (12,6 vs. 10,3 měsíce) ve skupině s adenokarcinomy po přidání nintedanibu (v dávce 200 mg 2x denně) k docetaxelu. Naopak studie LUME-lung 2 při kombinaci nintedanibu s pemetrexedem benefit v přežití neprokázala. To však mohlo být ovlivněno předčasným ukončením studie bez vyhodnocení potřebného počtu pacientů.

Imunoterapie

Imunoterapie zažívá po řadě neúspěchů renezanci na poli NSCLC. Jejím cílem je umožnit imunitě rozpoznat a eradikovat tumor nápravou imunitní odpovědi pozměněné nádorovým mikroprostředím. V tomto hrají zásadní roli T-lymfocyty, jejichž aktivace je závislá především na dvou signálech – od hlavního histokompatibilního komplexu a od dalšího receptoru, který může být kostimulační či inhibiční (44). Jako inhibiční signály vysílané tumorem a jeho mikroprostředím byla rozpoznána mimo jiné i molekula PD-1 (programmed death-1), resp. její receptor, na něj pak cílí v klinické praxi recentně používané molekuly nivolumab a pembrolizumab.

Nivolumab je protilátka cílící na PD-1 receptor podávaná v dávce 3 mg/kg váhy každé dva týdny i.v. Svoji účinnost ve druhé linii ve srovnání s docetaxelem ve 2. linii léčby prokázal jak u skvamózního tak i neskvamózního dlaždicového karcinomu ve studiích CheckMate 017 a CheckMate 057 (45, 46). U skvamózních karcinomů byl medián přežití zlepšen o 3,2 měsíce (9,2 vs. 6 měsíců) a u neskvamózních tumorů pak o 2,8 měsíce (12,2 vs. 9,4 měsíce). Význam exprese receptoru PD-L1 nebyla přesvědčivým prediktivním markerem.

Pembrolizumab ve studii KEYNOTE-010 (47) rovněž prokázal svoji superioritu v mediánu celkového přežití (10,4 měsíce pro pembrolizumab v dávce 2 mg/kg, 12,7 měsíce pro pembrolizumab v dávce 10 mg/kg a 8,5 měsíce pro docetaxel) vůči docetaxelu ve 2. linii léčby obou histologických subtypů. Na rozdíl od nivolumabu byl ale nutný průkaz alespoň minimální PD-L1 exprese.

Souhrn

Terapeutické možnosti u pacientů s pokročilými adenokarcinomy se v posledních letech rozrostly o řadu nových modalit, kdy některé jsou určeny pro specificky vybrané pacienty (cílené léčba), jiné by mohly najít širší uplatnění (imunoterapie). Chemoterapie (příp. doplněná o inhibitory angiogeneze) však již po dlouhá léta tvoří nedílnou součást léčby prakticky pro všechny nemocné a na zlomový pokrok v tomto ohledu teprve nadále čekáme.

LITERATURA

1. Novotvary 2011 ČR, NÖR, ÚZIS – dostupné na <http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
2. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012; 23(Suppl. 7): vii56-vii64.
3. Zhong C, Liu H, Jiang L, et al. Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2013; 8(3): e58466.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346(2): 92–98.
5. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99(11): 847–857.
6. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist 2009; 14(3): 253–263.
7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(21): 3543–3551.

8. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10(1): 134–142.
9. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. Lung Cancer 2006; 51(3): 335–345.
10. Park JO, Kim SW, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non-progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33): 5233–5239.
11. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009; 374(9699): 1432–1440.
12. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013; 31(23): 2895–902.

13. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095–2103.
14. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2354–2362.
15. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. 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(9): 1589–1597.
16. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours

- (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 981–988.
17. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.
 18. 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* 2014; 350: 2129–2139.
 19. Yu Y, He J. Molecular classification of non-small-cell lung cancer: diagnosis, individualized treatment, and prognosis. *Front Med* 2013 – Epub.
 20. Savas P, Hughes B, Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl 5): S579–S592.
 21. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957.
 22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246.
 23. Svatoň M. Afatinib – cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) druhé generace. *Postgraduální medicína* 2014; 16(2): 219–224.
 24. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3327–3334.
 25. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 213–222.
 26. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 141–151.
 27. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; pii: S1470–2045(16)30033-X.
 28. Xu M, Xie Y, Ni S, Liu H. The latest therapeutic strategies after resistance to first generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Transl Med* 2015; 3(7): 96.
 29. Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, et al. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 2016; 11(Suppl. 4): S15215–3.
 30. Dhingra K. Rociletinib: has the TIGER lost a few of its stripes? *Ann Oncol* 2016; 27(6): 1161–1164.
 31. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(13): 1189–1197.
 32. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014; 12(7): 429–439.
 33. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167–2177.
 34. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385–2394.
 35. Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; pii: S1470–2045(15)00614–2.
 36. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661–668.
 37. Warth A, Muley T, Dienemann H, et al. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology* 2014; 65(2): 187–194.
 38. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971.
 39. Crinò L, Metro G. Therapeutic options targeting angiogenesis in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2014; 23(131): 79–91.
 40. Lammers PE, Horn L. Targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(10): 1235–1247.
 41. Schmid-Bindert G. Update on antiangiogenic treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Target Oncol* 2013; 8(1): 15–26.
 42. Das M, Wakelee H. Angiogenesis and lung cancer: ramucirumab prolongs survival in 2(nd)-line metastatic NSCLC. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(6): 397–399.
 43. Rashdan S, Hanna N. Nintedanib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(5): 729–739.
 44. Jing W, Li M, Zhang Y, et al. PD-1/PD-L1 blockades in non-small-cell lung cancer therapy. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 489–502.
 45. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135.
 46. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627–1639.
 47. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550.

Výsledky mutační analýzy genu EGFR a efekt léčby pacientů s mutacemi EGFR na KNPT FN Brno v letech 2010–2015

Ondřej Venclíček¹, Petronela Venclíčková¹, Jana Skříčková¹, Jana Špeldová¹, Marcela Tomíšková¹, Lenka Jakubíková¹, Bohdan Kadlec¹, Blanka Robešová², Dana Dvořáková², Svatopluk Richter³, Mojmír Moulis⁴, Jitka Hausnerová⁴

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF MU

²Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematoonkologické kliniky FN Brno a LF MU

³Radiologická klinika FN Brno a LF MU

⁴Ústav patologie FN Brno a LF MU

V příspěvku jsou rozebrány výsledky mutační analýzy genu pro EGFR a efekt léčby pacientů s mutacemi v tomto genu, kteří byli v letech 2010 až 2015 léčeni na našem pracovišti, tj. na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (KNPT FNB a LF MU). Součástí článku je i obrazová dokumentace demonstrující efekt použitých léků.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, mutace v genu pro EGFR, tyrosinkinázové inhibitory.

Results of the EGFR gene mutation analysis and the effect of treatment of patients with EGFR mutations on KNPT University Hospital Brno in years 2010–2015

The paper discusses results of mutational analysis of EGFR gene and effect of treatment of patients with mutations in this gene, who were in treatment in Department of Respiratory Diseases and Tuberculosis of University Hospital Brno (KNPT FNB and LF MU) in years 2010 to 2015. The article includes pictorial documentation demonstrating the effect of used drugs.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR mutations, tyrosinkinase inhibitors.

Úvod

Plicní karcinomy patří k nejčastějším nádorovým onemocněním. V České republice jsou u mužů na druhém a u žen na třetím místě. V roce 2009 byla incidence 87,5 na 100 000 obyvatel u mužů a 35,7/100 000 v případě žen. Nejčastěji bývá plicní karcinom diagnostikován mezi 35 a 80 lety věku pacienta (1).

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC – non-small cell lung cancer), tvoří zhruba 80 % plicních nádorů. Mutace v genu pro receptor pro epidermální růstový faktor se v kavkazské populaci vyskytují u cca 10 % pacientů s adenokarcinomy. V Asii je procento EGFR

pozitivních adenokarcinomů kolem 30 %. Vyšší pravděpodobnost výskytu aktivační mutace genu pro EGFR je obecně u žen, nekuřáků a asiátů (1, 2, 3).

Přítomnost aktivační mutace v genu pro EGFR činí plicní karcinom citlivý k léčbě inhibitory tyrosinkinázové aktivity receptoru pro epidermální růstový faktor (TKI – tyrosin kinase inhibitors). Léčebná odpověď je však časově limitovaná a důvodem progresu nádorového onemocnění je nejčastěji rozvoj sekundární rezistentní mutace EGFR T790M, vůči které už v současné době existuje cílená léčba – osimertinib (4, 5).

K zahájení kvalitní personalizované léčby nestačí pouhá znalost morfologické diagnózy, tedy výsledku histologie či cytologie, ale je nezbytné podrobit získaný vzorek nádorové tkáně i mutační analýze. Standardem diagnostiky je vyšetření mutace genu pro EGFR (a zjištění přítomnosti přestavby anaplastické lymfomkinázy – ALK, o které tento text nepojednává) (6).

K získání potřebných informací je nutná úzká spolupráce klinika, patologa a molekulárního biologa. Na základě morfologické diagnózy a výsledku mutační analýzy byla ve sledovaném období našim pacientům poskytována terapie TKI gefitinibem, erlotinibem a afatinibem (6).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

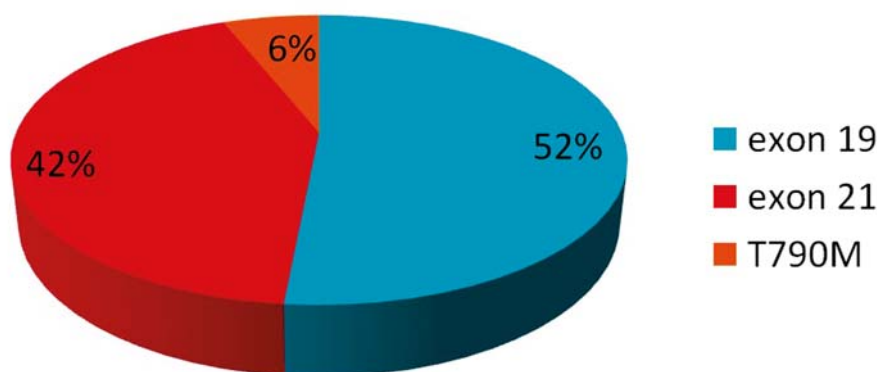
MUDr. Ondřej Venclíček, vencliceek.ondrej@fnbrno.cz

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno

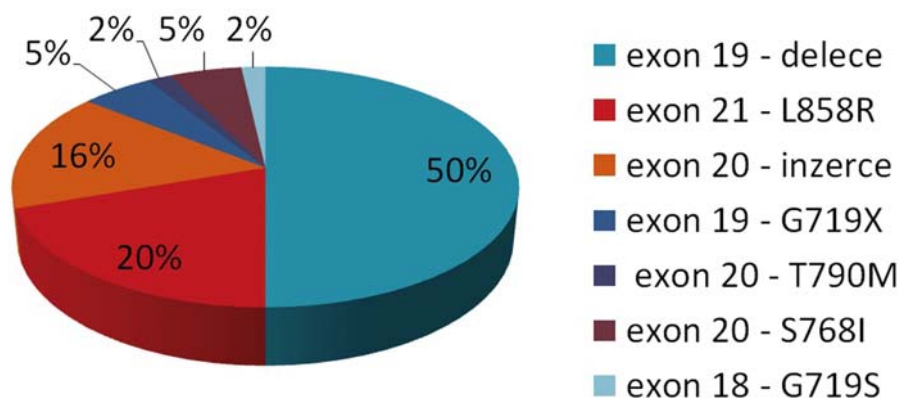
Článek přijat redakcí: 22. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2016

Obr. 1. Zastoupení mutací genu EGFR v letech 2010–2013



Obr. 2. Zastoupení mutací genu EGFR v letech 2013–2015



Tab. 1. Využití TKI v jednotlivých liniích léčby u pacientů s mutací v genu EGFR (tabulka zahrnuje všechny typy mutací)

Celkem pacientů	1. linie	2. linie	3. linie
51	39	9	7
Léčba	1. linie	2. linie	3. linie
gefitinib	27	5	0
erlotinib	1	4	7
afatinib	11	0	0

Tab. 2. PFS v jednotlivých liniích léčby TKI u EGFR mutovaných pacientů

1. linie	Průměr PFS	Medián PFS	Nejdelší PFS	Nejkratší PFS
23 pacientů	8,9	8,0	28,0	1,0
1. linie	Průměr PFS	Medián PFS	Nejdelší PFS	Nejkratší PFS
6 pacientů	9,8	8,0	23,0	1,0
1. linie	Průměr PFS	Medián PFS	Nejdelší PFS	Nejkratší PFS
3 pacienti	16,7	22,0	24,0	4,0

Výsledky mutační analýzy genu pro EGFR v letech 2010 až 2015

V uvedeném období bylo vyšetřeno celkem 786 pacientů. Většinu tvořili muži (65 %, tj. 510 pacientů), zastoupení žen bylo nižší (35 %, tj. 276 pacientek). Průměrný věk souboru byl 65,1 let, medián věku 66 let, nejmladší ve vyšetřeném souboru byla 23letá žena. Nejstaršímu pacientovi bylo v době stanovení diagnózy 87 let.

U těchto 786 pacientů bylo provedeno celkem 1 039 vyšetření stavu mutace v genu pro EGFR, z nichž drtivou většinu tvořila vyšetření

histologických vzorků (70 %), vyšetření cytologických vzorků bylo 29 % a zbývající 1 % tvořily cytobloky.

Pacientů s pozitivní EGFR mutací je očekávatelných 10 %, tj. 79. U zbývajících 707 pacientů (90 %) nebyla přítomna žádná mutace v genu pro EGFR.

V rámci skupiny 79 EGFR pozitivních pacientů došlo ve srovnání s původním větším souborem k převrácení zastoupení pohlaví. Většinu tvoří ženy (65 %, tj. 51 pacientek), mužů je 35 %, tj. 28 pacientů. Věková charakteristika skupiny

se významněji nemění – průměrný věk je 65,6 let, medián věku 66 let, nejmladšímu pacientovi bylo v době diagnózy 40 a nejstaršímu 85 let.

Kuřácká anamnéza EGFR pozitivních pacientů potvrzuje častější výskyt mutací EGFR u nekuřáků, kterých bylo 62 % (46 pacientů), bývalí kuřáci tvořili 33 % souboru (25 pacientů) a pouze 5 % (4 pacienti) kouřili i v době stanovení diagnózy.

Nejčastější morfologickou diagnózou je ve skupině EGFR pozitivních pacientů adenokarcinom (92 %, 69 pacientů), zbytek tvoří 2 případy adenoskvamózní histologie (3 %) a 3 spinocelulární karcinomy (4 %). Příznivý je podíl NSCLC non-otherwise specified (NSCLC NOS), který tvoří pouze 1 %.

Zastoupení jednotlivých mutací je nutno rozdělit do dvou období. Do ledna 2013 jsme z Centra pro molekulární biologii a genovou terapii (CMBGT) dostávali informaci o přítomnosti mutace v exonu 19, exonu 21 a o výskytu mutace T790M, spojené s rezistencí na léčbu. V tomto období bylo zastoupení následující – 52 % mutací se nacházelo v exonu 19; 42 % v exonu 21. Mutace T790M byla zastoupena 3 % (obrázek 1).

Od února 2013 probíhá analýza pomocí cobas EGFR mutation test a jsme informováni podrobněji. Delece na exonu 19 je zastoupena v 50 %, mutace L858R na exonu 21 ve 20 %, inzerce v exonu 20 v 16 %, 5 % se shodně podílí mutace G719X v exonu 19 a S768I v exonu 20. Mutace G719S na exonu 18 a T790M na exonu 20 obě přispívají 2 %. Mutace T790M byly za obě zmiňovaná období celkem tři a zajímavostí je, že pokaždé byl jejich výskyt primární a vždy zároveň s delecí v exonu 19 (obrázek 2).

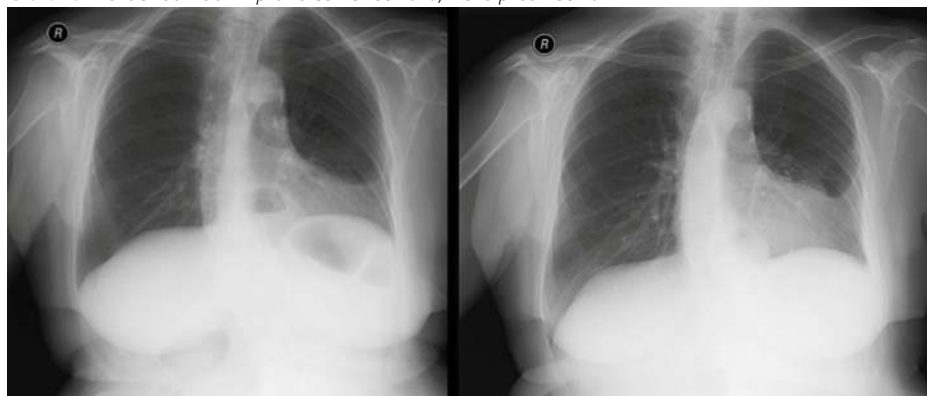
Léčba EGFR pozitivních pacientů v letech 2010–2015 a její výsledky

Pacientů, kterým byly v některé linii léčby podávány tyrosinkinázové inhibitory (TKI), bylo celkem 51, tedy 65 % z EGFR pozitivního souboru. Většina z nich (39 pacientů) podstoupilo terapii TKI v 1. linii léčby. Nejčastěji používaným lékem první linie byl gefitinib (27 pacientů) následovaný afatinibem (11 pacientů). Erlotinib byl v první linii léčby použit pouze jedenkrát, v sedmi případech se ale využil ve třetí linii, kdy ostatní TKI použity nebyly. 4 pacienti podstoupili léčbu TKI v 1. a následně ještě ve 3. linii léčby (podrobněji tabulka 1).

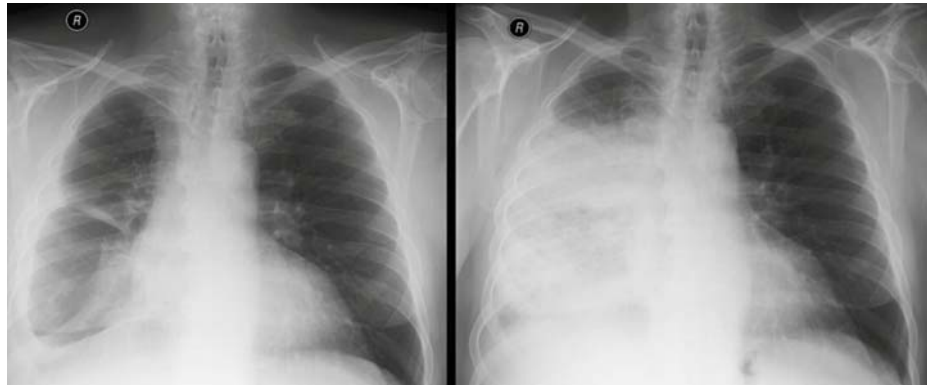
Obr. 3. Efekt gefitinibu – vpravo březen 2011, vlevo leden 2012



Obr. 4. Efekt erlotinibu – vpravo červenec 2010, vlevo prosinec 2012



Obr. 5. Efekt afatinibu – vpravo říjen 2013, vlevo červen 2015



Pacientů s pozitivní mutací v genu pro EGFR, kteří nepodstoupili v žádné linii léčby terapii TKI, bylo 28 (35 %). Nejčastějším důvodem nezahájení léčby byl špatný celkový stav – nevyhovující performance status (PS 3–4), který byl konstatován u 11 pacientů. Dalším důvodem byla radikální resekce (9 pacientů) a radikální radioterapie (1 pacient). 7 pacientů se odešlo léčit na jiná pracoviště.

Progression free survival (PFS) pacientů s ukončenou léčbou v jednotlivých liniích léčby TKI činilo průměrně 8,9 měsíce v 1. linii, medián byl 8,0 měsíce. Podrobněji je PFS v jednotlivých liniích uvedeno v tabulce 2.

Průměrné celkové přežití (OS) 31 pacientů, kteří byli léčeni v letech 2010 až 2015, včetně linií léčby, ve kterých nebyly použity TKI, činí 18,3 měsíce, medián je 17 měsíců, nejdelší přežití je 56 a nejkratší 2 měsíce. 20 pacientů bylo k 1. dubnu 2016 stále v některé linii léčby, nejdelší přežití z této skupiny k uvedenému datu bylo 61 měsíců u pacienta, kterému byl nasazen v srpnu 2011 ve druhé linii léčby erlotinib. Tento pacient v první linii absolvoval 4 cykly chemoterapie ve složení pemetrexed a cisplatina z důvodu pozdější mutační analýzy.

Tři pacienti s mutací T790M, vyskytující se současně s delecí v exonu 19, dosáhli překvapivě

dobrých výsledků. Jeden pacient k 1. dubnu 2016 stále žil a OS zbývajících dvou činí 43 a 56 měsíců.

Diskuze

Ze skupiny 79 pacientů s pozitivní mutací v genu pro EGFR podstoupila většina (65 %) v některé linii léčby terapii TKI. 35 % pozitivních pacientů terapii TKI buďto nepotřebovalo, protože podstoupili radikální chirurgickou léčbu či v jednom případě radikální radioterapii, nebo pro celkový špatný stav pacienta nebyla terapie TKI indikována. Nejvíce TKI bylo podáváno v 1. linii léčby, výjimku tvoří případy pozdější mutační analýzy a pacienti léčení gefitinibem, u kterých byla zohledněna předchozí adjuvanční chemoterapie, s časnou progresí onemocnění, jak je uvedeno v tabulce 2. Uvedené PFS v 1. linii léčby TKI se dá označit za uspokojivé, nicméně je o něco kratší, než jaké dokumentují multicentrické studie s TKI. Například ve studii EURTAC, která srovnávala efekt erlotinibu se standardní chemoterapií u pacientů s EGFR mutovanými NSCLC byl medián PFS v rameni s erlotinibem 9,7 měsíce. Studie LUX-LUNG 3 (afatinib vs. standardní chemoterapie u EGFR mutovaných NSCLC) uvádí medián PFS 13,6 měsíce ve skupině pacientů s afatinibem. Ze studie iTARGET (gefitinib v 1. linii léčby pacientů s EGFR mutovanými NSCLC) vychází medián PFS 9,2 měsíce v rameni s TKI. Medián PFS ve studii IFUM (gefitinib v první linii léčby u pacientů kavkazské rasy s NSCLC s aktivační mutací EGFR) je 9,7 měsíce. Skupina 113 pacientů z České republiky s NSCLC s běžnými mutacemi EGFR, kteří byli v první linii léčení gefitinibem, vykazuje medián PFS 10,2 měsíce (7, 8, 9, 10, 11).

Závěr

Výsledky zahrnují všechny pacienty, včetně těch s méně častými mutacemi EGFR, které mohou mít vliv na délku léčebné odpovědi při terapii TKI. Uváděné PFS platí pouze pro léčbu TKI v jednotlivých liniích, OS zahrnuje všechny pacienty s mutací v genu pro EGFR, kteří v letech 2010 až 2015 absolvovali minimálně jednu linii léčby, včetně chemoterapie. Naše zkušenosti a uvedená data jsou podobná výsledkům větších multicentrických studií. Nežádoucí účinky léčby byly v naprosté většině případů zvládnutelné a odpovídaly typu léčby – hematotoxicita, nauzea a zvracení v případě chemoterapie, kožní toxicita a průjem při léčbě TKI (12).

LITERATURA

1. Skříčková J. Karcinom plic in: Kolek, Vítězslav, Viktor Kašák a Martina Vašáková. Pneumologie. 2., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, 2014. Jessenius.
2. Yuankai S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*. 2014; 9(2): 154–162.
3. Makoto M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(25): 2380–2388.
4. Cai-Hong Y, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(6): 2070–2075.
5. Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs*. 2016; 76(2): 263–273.
6. Pirker R, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5(10): 1706–1713.
7. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(3): 239–246.
8. Sequist LV, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(27): 3327–3334.
9. Sequist LV, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(15): 2442–2449.
10. Douillard J, Ostoros G, Cobo M, et al. Efficacy, safety and tolerability results from a phase IV, open-label, single arm study of 1st line gefitinib in Caucasian patients (PTS) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2013; 80: S31.
11. Skříčková J, Bortlíček Z, Hejduk K, Pešek M, Kolek V, Koubková L, Tomášková M, Roubec J, Havel L, Salajka F, Grygárková I, Hrnčárik M, Šatánková M, Povolná Z, Černovská M, Mareš M, Vašáková M. Gefitinib in front line treatment of patients with NSCLC in the Czech Republic: Analysis of 113 patients. *European Respiratory Journal* Munich, Germany, 2014; 44: 1–1, online ISSN: 1399–3003.
12. Yang, James Chih-Hsin, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(2): 141–151.

Nové možnosti léčby lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC s prokázanou mutací T790M pomocí tyrozinkinázového inhibitoru 3. generace – osimertinibu

Juraj Kultán, Vítězslav Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) první a druhé generace přinesly pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých byla v nádorových buňkách prokázána senzitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFRm+), průlom v léčbě stran vyšší efektivity a nižší toxicity ve srovnání s konvenční chemoterapií. Dnes jsou tyto léky běžně používány v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC – EGFRm+. Nicméně, dříve či později, nádorové buňky získají rezistenci k léčbě TKI první i druhé generace. Nejčastější příčinou této rezistence je objevení se sekundární, rezistentní mutace T790M. Z těchto důvodů byly vyvíjeny TKI další generace, které cíleně působí na mutaci T790. Osimertinib je prvním lékem této skupiny, který budeme moci použít v klinické praxi, s cílem zlepšit celkové přežití a kvalitu života nemocných.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFRm+), T790M, osimertinib.

Osimertinib - third generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: new treatment possibility for locally advanced or metastatic NSCLC harbouring T790M mutation

First and second generation of tyrosin kinase inhibitors (TKI) provide significant clinical benefit in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with positive mutation for epidermal growth factor receptor (EGFRm+) with better outcome and lower toxicity compared to conventional chemotherapy. Nowadays, these drugs are used for the first line treatment of locally advanced or metastatic NSCLC – EGFRm+. However, soon or later, the tumour cells acquire resistance to the first and second generation TKI. Among the factors causing resistance, the secondary point mutation T790M is the most common. For these reasons, new drugs with better activity profile, directed to the T790M mutation have been synthesized. Osimertinib is the first drug of this group that was approved for clinical practice. It will help us to improve overall survival and quality of life of our patients.

Key words: non small cell lung cancer (NSCLC), epidermal growth factor receptor mutation (EGFRm+), T790M, osimertinib.

Úvod

Karcinom plic patří celosvětově mezi nejčastější maligní onemocnění, s nepříznivým profilem poměru incidence a mortality. Dle údajů WHO odhadovaná incidence v roce 2012 překročila 1,8 milionů a odhadovaná mortalita se přibližovala k 1,6 milionů případů (incidence 1 824 701, mortalita 1 598 925) (1). V České re-

publice, v roce 2013, bylo nově hlášeno 6 374 případů nádorů této lokalizace (MKN dg. C33, C34), jedná se tedy po zhoubných nádorech kůže a kolorektálním karcinomu o třetí nejčastěji diagnostikovaný novotvar. V mortalitě mezi novotvary, patřilo v r. 2013 této diagnóze v ČR první místo, s 5 287 zemřelými (3 693 mužů a 1 594 žen) (2). Závažnost této diagnózy po-

tvzuje fakt, že u většiny nemocných je karcinom plic diagnostikován v lokálně pokročilém nebo metastatickém stadiu IIIB/IV, kdy je prognóza značně nepříznivá. Dle údajů z Národního onkologického registru (NOR) České republiky, podobně jako z amerického National Cancer Institute (NCI), bylo 5leté přežití nemocných diagnostikovaných v období

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Juraj Kultán, juraj.kultan@fnol.cz,

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2016

let 2002–2006 u stadia IV pozorováno v 4,3 % případů (respektive 4,7 % u nemalobuněčného karcinomu plic – NCI) (2, 3). Nermalobuněčný karcinom plic je nejčastějším typem plicního nádoru, dle údajů NOR představoval v r. 2013 v ČR téměř 67 % všech případů karcinomu plic, v USA a západní Evropě se vyskytuje až v 80–85 % (2, 4). V posledním desetiletí nové poznatky v oblasti rozdílné genetické subtypizace NSCLC, rozpoznání tzv. aktivujících mutací a jejich ovlivnění pomocí TKI umožnily zásadní změnu ve strategii léčby u části nemocných s NSCLC. Preparáty této, tzv. cílené, léčby se uplatňují v klinické praxi zejména u nemocných s aktivujícími mutacemi EGFR a ALK (anaplastické lymfomkinázy) (5).

Mutace EGFR, získaná mutace T790M

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, ErbB1) patří spolu s receptory HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) a HER4 (ErbB4) do rodiny tyrozinkinázových receptorů, tzv. HER (ErbB) rodiny. Tyto receptory se skládají z extracelulární části – domény, na kterou se váže ligand (mimo HER2, který je schopen aktivace/dimerizace bez přítomnosti ligandu), transmembránového úseku a intracelulární domény spojené s tyrozinkinázovou aktivitou (mimo HER3, který postrádá vnitřní tyrozinkinázovou doménu, nicméně tvoří aktivní heterodimery s ostatními členy rodiny, zejména HER2). Tyto receptory plní nezbytnou úlohu při regulaci metabolismu, při proliferaci, migraci, přežívání a diferenciaci buněk. Za fyziologických podmínek je aktivace EGFR přísně regulována prostřednictvím exprese ligandů, jako jsou epidermální růstový faktor (EGF), transformující růstový faktor alfa (TGFA), amfiredulin, betacellulin, epigen, epiregulin, heparin vázající epidermální růstový faktor (HP-EGF), neuregulin 2β a další (6, 7). Tyto látky jsou produkovány stejnými buňkami – autokrinně nebo okolními buňkami – parakrinní sekrecí (8). Jsou exprimovány jako integrální proteiny buněčné membrány, působením matrix-metaloproteináz se uvolňují a vážou na EGFR, tato vazba vyvolá konformační změnu receptorů, která umožní jejich dimerizaci (homo či heterodimerizaci). Dimerizované receptory aktivují tyrozinkinázovou doménu s její následnou autofosforylací a spuštěním signálních drah

uvnitř buňky (6). Za mechanismy vedoucí k nadměrné aktivaci EGFR jsou považovány: amplifikace genu EGFR, nadměrná exprese EGFR, zvýšená aktivace receptorů v důsledku zvýšených koncentrací ligandu, přítomnost aktivační mutace EGFR nebo ostatních členů ErbB rodiny nebo ztráta intracelulárních regulačních mechanismů (8). Aktivace patologických signálních drah uvnitř buňky vede v konečném důsledku ke zvýšení proliferace, inhibici apoptózy, k angiogenezi a metastázování rozličných tumorů (6).

Skutečnost, že nádorové buňky jeví závislost na těchto patologických mechanismech, vedla ke hledání léků blokujících EGFR. Na základě znalostí struktury a funkce receptoru se strategie vývoje léku ovlivňujících EGFR ubírala dvěma hlavními směry. První přístup spočíval ve vývoji humanizované monoklonální protilátky proti nechráněné části extracelulární domény. Protilátka, po navázání na receptor blokuje vazbu ligandu, což má vést k inhibici receptoru (8). Druhá strategie spočívala ve vývoji adenosin-trifosfátových (ATP) mimetik, které soupeří s ATP o vazebné místo receptorové kinázy, a tím zabraňují receptoru v přenosu intracelulárních signálů (9). Mezi zástupce první skupiny léků patří cetuximab, necitumumab, panitumumab a matuzumab. Druhou skupinu reprezentují TKI první generace erlotinib a gefitinib a dále TKI 2. generace afatinib, dacomitinib a neratinib (10). V klinické praxi, pro léčbu NSCLC, jsou v ČR využívány gefitinib, erlotinib a afatinib. Jak již bylo zmíněno, dramatický léčebný efekt těchto preparátů pozorujeme jen u části nemocných s NSCLC. Tato podskupina byla v pilotních studiích analyzována a sekvenováním jejich EGFR genu bylo odhaleno, že většina těchto nemocných má v nádorových buňkách přítomnou aktivační mutaci EGFR. Gen kódující EGFR je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 7 (oblast 7p12) a mutace EGFR se nacházejí na prvních čtyřech exonech TK domény (exon 18–21). Aktivační jsou nazývány z důvodu, že v nádorových buňkách způsobují aktivaci TK domény, která na rozdíl od nemutovaných, tzv. wild-type EGFR (wt EGFR), není závislá na ligandem zprostředkované dimerizaci a následné aktivaci patologických signálních drah (7, 9).

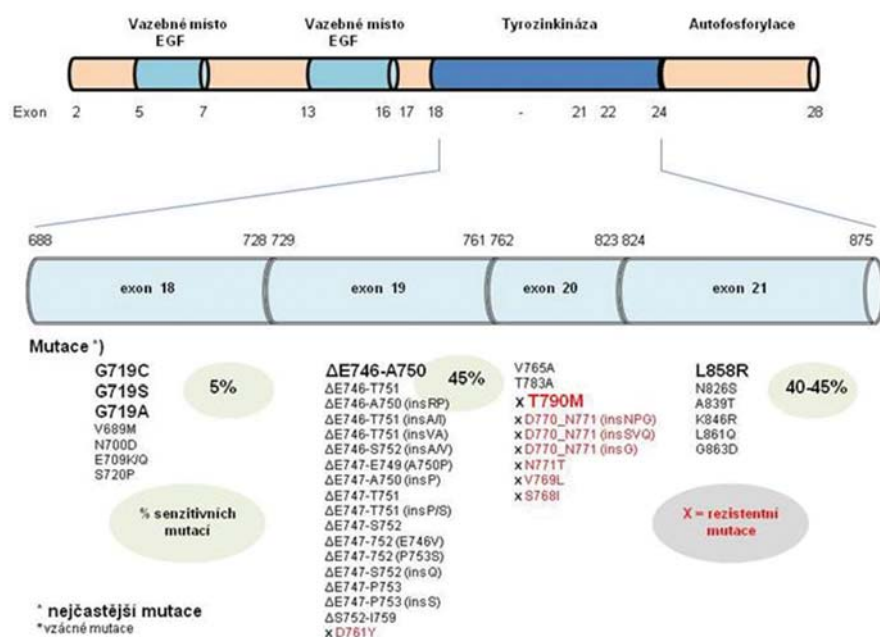
Z epidemiologického hlediska jsou EGFR mutace nacházeny častěji u neskvamózních

karcinomů plic, asijského etnika, žen a nekuřáků. V tzv. západní populaci se dle metaanalýzy vyskytuje EGFRm+ u adenokarcinomů v 19,2 %, v asijské v 47,9 %. V evropských subpopulacích se, dle metaanalýzy, vyskytovaly EGFRm+ v rozmezí 7–22 % (Rakousko, Rusko, Řecko) (11). V České republice, studie provedena ve třech léčebných centrech, prokázala výskyt EGFRm+ u 15,2 % nově diagnostikovaných adenokarcinomů stadia IIIB/IV (12). Mezi nejčastější EGFRm+ patří delece v exonu 19 a bodová mutace L858R v exonu 21, jejich frekvence vykazuje určité geografické rozdíly, ve výše uvedené české studii se delece v exonu 19 vyskytla v 56,7 %, mutace L858R ve 30,7 %. Ostatní mutace jsou vzácnější, většinou jde o senzitivní mutace na exonu 18 nebo další mutace na exonu 21. Rezistentní mutace, mezi kterými je nejčastější mutace T790M na exonu 20 (záměna aminokyselin threoninu za methionin na pozici 790), jsou u primárně detekovaných mutací vzácným nálezem obr. 1 (13).

Mechanismus účinku EGFR inhibitorů první generace spočívá v reverzibilní, kompetitivní inhibici ATP pro tyrozinkinázovou doménu EGFR s následnou blokádou patologických drah (14). Oba léky prokázaly v klinických studiích, ve srovnání s konvenční chemoterapií, signifikantní zlepšení času do progresu onemocnění (PFS – progression free survival) a kvality života (QoL – quality of life) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým, mutačně pozitivním NSCLC (10).

Inhibitory 2. generace mají vyšší afinitu k ATP vazebné doméně – vážou se k doméně kovalentní, ireverzibilní vazbou a navíc inhibují další receptory HER rodiny (10). V klinické praxi používány afatinib ireverzibilně blokuje tyrozinkinázovou aktivitu receptorů EGFR, HER2, HER4, což má za následek silnější a déle trvající potlačení aktivity receptorů ve srovnání s TKI první generace (15). Ve studii, která přímo srovnávala TKI první a druhé generace, dosáhl afatinib statisticky významně lepší výsledky stran PFS a času do selhání léčby (time-to-treatment failure) (16). U nemocných se získanou rezistencí k TKI první generace prokázal afatinib jen mírnou klinickou aktivitu. Studie LUX-LUNG 4, ve které byl afatinib podáván ve třetí nebo čtvrté linii léčby, po selhání erlotinibu/gefitinibu v předchozí linii (82,3 % zařazených pacientů splňovalo kritéria

Obr. 1. Frekvence výskytu EGFR mutací, X - označeny rezistentní mutace



volně převzato z: Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 7, 169-181 (March 2007), doi:10.1038/nrc2008

získané rezistence k erlotinibu a/nebo gefitinibu) bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi jen 8,2% případů (17). Lepší výsledky dosáhla studie kombinující afatinib s monoklonální protilátkou (cetuximab) po selhání TKI v předchozí linii. Léčebná odpověď byla pozorována u 29% nemocných, PFS 4,7 měsíce (bez statistiky významných rozdílů u T790M positivity a negativity), došlo ale k vyššímu výskytu toxicity st. III a st. IV a to u 44% resp. u 2% pacientů (18). Příčinou neadekvátní léčebné odpovědi je pravděpodobně nemožnost inhibovat EGFR T790M v klinicky dosažitelných dávkách, navíc silná inhibice wtEGFR je spojená s neúměrnou kožní a gastrointestinální toxicitou (19).

Přes nesporný úspěch léčby TKI první nebo druhé generace na PFS a OS, dojde u nemocných postupně k rozvoji získané rezistence v mediánu 9-14 měsíců (20, 21). Preklinickými studiemi a analýzou nádorové tkáně, získané od pacientů v době progresu, byly identifikovány různé mechanismy podmiňující ztrátu citlivosti nádorových buněk ke stávající terapii. Nejčastější příčinou rezistence je objevení se rezistentní mutace T790M – bodová substituce thyminu za cytosin v nukleotidu 2369, což vede k záměně threoninu za methionin na kodonu 790, která je nalézána ve více než 50% získaných mutací (20). Yu a kol. analyzovali bioptické vzorky 155

pacientů v době objevení se rezistence k TKI, kromě mutace T790, která byla nalezena v 60%, mezi vzácnější aberace patřily amplifikace HER2, MET amplifikace, transformace v malobuněčný karcinom nebo překryvné nálezy (obrázek 2) (22). Jako další mechanismy získané rezistence byly identifikovány např. mutace T854A (exon 21), D761Y (exon 19), L747S a L747P (exon 19) nebo alterace v signálních drah PIK3CA, AKT1, mTOR, BRAF, MEK1, NRAS, KRAS, ERK2, MAPK, mezenchymální transformace a další (22–25). Mutace T790M příliš nemění afinitu molekuly EGFR k erlotinibu či gefitinibu, způsobuje ale, že EGFR s navázaným TKI je opět schopen vázat ATP podobně jako normální receptor bez asociovaného inhibitoru (26). Za možnou příčinu objevení se T790M je zvažován její sekundární vznik při léčbě TKI, nicméně existují práce, ve kterých byla detekována cirkulující tumorózní DNA (ctDNA) vysoce citlivými metodami (detekce DNA EGFR T790M v koncentraci 0,01 % celkové DNA) ve vysokém procentu již u nepředléčených pacientů (27, 28). Nejvyšší četnost byla publikována v práci japonských autorů – a to až u 78,9% pacientů (29). I přesto, že částečně se může jednat o falešně pozitivní nálezy, podporují tato zjištění selektní teorii získané TKI rezistence (27).

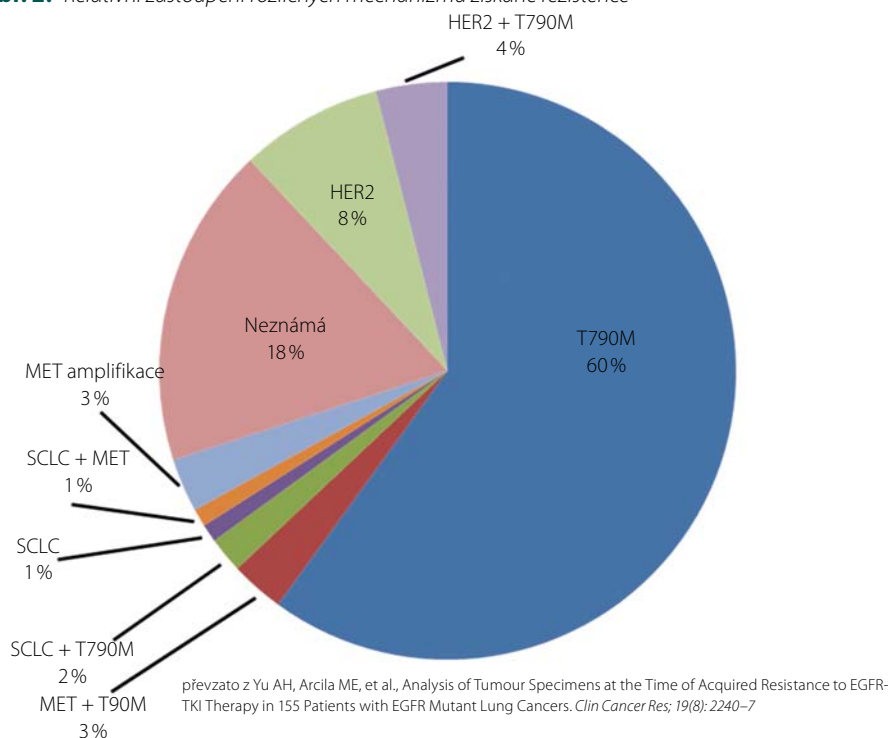
Z těchto důvodů byly vyvíjeny nové molekuly léků 3. generace TKI jako osimertinib,

rociletinib, HM61713, ASP8273, EGF816 nebo PF-0674775, které cíleně působí zejména na T790M, nebo jiné mutace a mají „šetřící“ efekt na wtEGFR. Osimertinib a rociletinib prokázaly efektivitu v klinických studiích fáze I/II u pacientů se získanou rezistencí k TKI první či druhé generace. Prvním lékem z této skupiny TKI, který byl doporučen do klinické praxe, je osimertinib (Food and Drug Administration – listopad 2015, European Medicines Agency – prosinec 2015) (21).

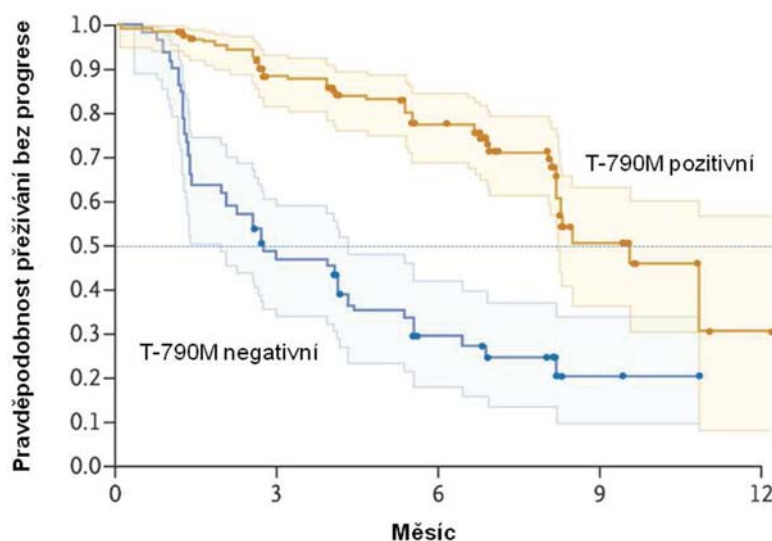
Osimertinib

Do pilotní klinické, multicentrické studie, bylo zařazeno celkem 253 pacientů (62% ženy, 62% Asiaté, 96% adenokarcinom), kteří byli léčeni nejméně v jedné z předchozích linií pomocí TKI (80% bylo léčeno i chemoterapií). Mutace T790M byla potvrzena v 62% případů (138 / 222 pacientů, u 22 pacientů byl statut T790M neznámý). Léčebná odpověď byla hodnocena celkem u 239 pacientů, ve 123 případech (51%, 95% interval spolehlivosti 45–58%) byla nalezena parciální regrese, kompletní odpovědi dosáhl 1 pacient, u 78 pacientů (33%) byla pozorována stabilizace onemocnění, u 34 pacientů (14%) došlo k progresi onemocnění při kontrolním vyšetření – dle RECIST 1.1 (6 týdnů od zahájení léčby), 4 pacienti (2%) nemohli být zařazeni do hodnocení. Kontroly onemocnění bylo dosaženo v 84% (CR, PR, SD, 95% IS 79–88%). Ve sledované skupině nebyly nalezeny rozdíly v účinnosti osimertinibu dle etnicity, objektivní odpovědi dosáhlo 50% Asiátů, resp. 54% neasijských pacientů. Rozdíly v dosažené léčebné odpovědi byly nalezeny v podskupině nemocných s přítomnou a bez přítomnosti T790M (viz obr. 3). U T790M pozitivních případů byla objektivní léčebná odpověď prokázána v 61% (78/127 pacientů, 95% IS 52–70), kontroly onemocnění bylo dosaženo v 95% (121/127 pacientů, 95% IS 90–98). Naproti tomu u nemocných bez prokázané mutace T790M byla objektivní léčebná odpověď 21% (13/61 pacientů, 95% IS 12–34), kontrola onemocnění byla dosažena v 61% (37/61 pacientů, 95% IS 47–73). U pacientů s dosaženou léčebnou odpovědí byla její délka ≥ 6 měsíců v 85%, nicméně 79% údajů nebylo v době cut-off pro publikaci přístupných. Medián doby do progresu (PFS) byl v termínu publikace 8,2 měsíce.

Obr. 2. Relativní zastoupení rozličných mechanismů získané rezistence



Obr. 3. Rozdíl v PFS u nemocných léčených osimertinibem dle positivity a negativity T790M



Počet osob v riziku (No. at risk)

T-790M pozitivní	138	100	70	14	1
T-790M negativní	62	27	13	3	0

Pro skupinu T790M+ šlo o 9,6 měsíce (95 % IS 8,3 – nedosaženo, 30 % hodnocených údajů), 88 % pacientů mělo odhadovanou dobu přežití ≥ 6 měs. U pacientů bez T790M činil PFS 2,8 měs. (95 % IS 2,1–4,3, 71 % hodnocených údajů). Osimertinib vykazoval příznivý profil toxicity, nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (47 %, st. III a více 2 %), kožní vyrážka (40 %, st. III a více 2 %), nauzea (22 %, st. III a více < 0,5 %), nechutenství (21 %, st. III a více 1 %). Mezi další pozorované nežádoucí účinky

v průběhu léčby patřily suchost kůže, pruritus, únava, paronychia, zácpa, kašel, stomatitida, zvracení, anémie, dušnost, infekce horních cest dýchacích a bolesti hlavy, jejich frekvence se pohybovala v rozmezí 10–20 %, stupeň toxicity ≥ 3 byl pozorován maximálně ve 2 %, a to v případě anémie a dušnosti. Pneumonitida byla diagnostikována u 6 pacientů, po vysazení léčby došlo u všech ke zlepšení stavu. Z dalších, vzácnějších, nežádoucích účinků, u 11 pacientů došlo na EKG k prodloužení QT intervalu

a u 6 pacientů k hyperglykemii. K úmrtí došlo, v průběhu studie, u 7 pacientů, z čehož 1 případ (pneumonie) byla suspektně asociovaná se studijní léčbou. Celkově byla toxicita pozorována u 96 %, resp. u 80 % nemocných ve spojení se studijní léčbou. Nicméně toxicita st. III a více byla zaznamenána jen u 32 % pacientů resp. 13 % v asociaci s osimertinibem. Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky léku, se vyskytly v 7 %, k ukončení léčby došlo u 6 % studijní populace. Závažné nežádoucí účinky (SAE – severe adverse events) se vyskytly ve 22 %, SAE způsobené léčbou u 6 % pacientů. Nebyly pozorovány rozdíly ve frekvenci a stupni toxicity dle etnicity nemocných (19). Závěry pilotní studie byly následně potvrzeny v rozšířené kohortě pacientů. V současnosti probíhá analýza studie s osimertinibem v I. linii léčby NSCLC (st. IIIB/IV) u nepředléčených pacientů s prokázanou EGFRm+. Z dosud analyzovaných údajů dosáhla ORR 77 % a mediánu PFS 19,3 měsíce (30). V preklinických modelech prokázal osimertinib taky lepší průnik přes hemato-encefalickou bariéru u myši než jiné TKI (gefitinib, rociletinib, afatinib), se signifikantním průkazem regrese EGFR mutovaných buněčných linií mozkových metastáz (31). Publikovány byly i údaje prokazující efektivitu osimertinibu na regresi asymptomatických mozkových metastáz u pacientů předléčených TKI v předchozí linii léčby (32). Ve fázi klinického zkoušení je i studie kombinující osimertinib s durvalumabem (PD-L1 inhibitor) s MEK inhibitory selumetinibem nebo savotilinibem.

Doporučená denní dávka osimertinibu je 80 mg jednou denně, tablety mohou být užívány s jídlem nebo nalačno, ve stejném čase. Léčba se ukončuje při progresi onemocnění nebo při neakceptovatelné toxicitě, léčba má být ukončena také v případě výskytu pneumonitidy, prodloužení QT intervalu s projevy závažné arytmiie nebo při přetrvávání toxicity st. III a výše, který se nezlepší na stupeň 0–2 po vysazení léku po dobu 3 týdnů. V případě zvládnutí toxicity $\geq$ III st., lze pokračovat ve sníženém dávkování preparátu – 40 mg/den. Při medikaci osimertinibu je kontraindikováno přijímat potraviny s obsahem třezalky tečkované, mezi léky snižují plazmatické koncentrace osimertinibu patří silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fe-

nytoin, karbamazepim), s opatrností lze podávat středně silné induktory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil). Léky ovlivňující žaludeční pH mohou být podávány bez jakýchkoliv omezení. Pro případy předávkování preparátu neexistuje žádná specifická léčba, medikace se má přerušit a postupovat dle symptomatologie (33).

LITERATURA

1. GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance (25/7/2016), staženo z <http://globocan.iarc.fr/old/factsheet.asp>.
2. ÚZIS ČR, NOR ČR 2015, <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
3. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, staženo z <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/lungb.html> [cit. 20.7.2016].
4. Travis W, Brambilla E, Mueller-Hermelink H, Harris C, Harris C, Eds. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 3rd ed.; World Health Organization Classification of Tumours, WHO: Geneva, Switzerland, 2004; Volume 10.
5. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer—Beyond EGFR and ALK. Lee SM, ed. Cancers. 2015;7(2):930-949. doi:10.3390/cancers7020816.
6. Yewale C, Baradia D, Vhora I, et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies. Biomaterials 34 (2013) 8690-8707.
7. Gazdar A. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009;28(Suppl 1):S24-S31. doi:10.1038/ncr.2009.198.
8. Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor (EGFR) signaling in cancer. Gene 366 (2006) 2-16 doi: 10.1016/j.gene.2005.10.018.
9. Wang Z, Longo PA, Tarrant MK, et al. Mechanism into the activation of oncogenic forms of EGF receptor. Nature Structural & Molecular Biology 18, 1388-1393 (2011), doi:10.1038/nsnb.2168.
10. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. Cancer Treatment Reviews, Volume 40, Issue 8, 917-926.
11. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII) Am J Cancer Res 2015;5(9):2892-2911, www.ajcr.us /ISSN:2156-6976/ajcr0013308.
12. Fiala O, Šatánková M, Kultan J a kol. Výskyt mutací genu EGFR u pacientů s NSCLC v České republice. Onkologie 2014; 8(4): 156-159.

Závěr

Osimertinib přináší nové léčebné možnosti pro pacienty s NSCLC s prokázanou mutací T790M. Jednoznačný benefit stran PFS a ORR, který byl prokázán v registračních studiích, vedl ke schválení tohoto léku do klinické praxe, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) doporučuje nasazení tohoto léku ve druhé linii léčby (po selhání

TKI první linie) u nemocných s prokázanou mutací T790M. Ke stanovení mutace T790M může být použito histologického vyšetření pomocí rebiopsie nebo validovaná metoda vyšetřující přítomnost cirkulující nádorové DNA (ct DNA) v periferní krvi. Proto je nezbytné u kandidátů této léčby osimertinibem zařadit tyto diagnostické metody do běžné klinické praxe.

13. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nature Reviews Cancer 7, 169-181 (March 2007), doi:10.1038/nrc2088.
14. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. Transl Lung Cancer Res 2015;4(1):36-54. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
15. Hirsh V. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. BioDrugs (2015) 29:167-183 doi: 10.1007/s40259-015-0130-9.
16. Park K, Tan EH, O' Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 577-589.
17. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: A phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during treatment with erlotinib, gefitinib, or both. J Clin Oncol 2013; 31: 3335-41.
18. Janjigian YY, Smith EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. Cancer Discov 2014: 1036-1045.
19. Jänne PQ, Hsin Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015 Apr 30;372 (18):1689-99, 2015 doi: 10.1056/NEJMoa1411817.
20. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer discovery. 2014;4(9):1046-1061. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0337.
21. Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. Journal of Hematology & Oncology. 2016;9:34. doi:10.1186/s13045-016-0268-z.
22. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of Tumour Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR Mutant Lung Cancers. Clin Cancer Res; 19(8); 2240-7, doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2246
23. Yu G, Xie X, Sun D, et al. EGFR mutation L747P led to gefitinib resistance and accelerated liver metastases in a Chinese patient with lung adenocarcinoma. International

- Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015; 8(7): 8603-8606.
24. Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Known and putative mechanism of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review. Transl Lung Cancer Res 2015; 4(1): 67-81.
25. Lin Y, Wang Y, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanism and strategies. Am J Cancer Res 2014;4(5):411-435, www.ajcr.us /ISSN:2156-6976/ajcr0001620
26. Heneberg P. Zpěsněme indikaci podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR. Klin Onkol 2011; 24(2): 87-93.
27. Denis MD, Vallée A, Théoleyre S. EGFR T790M resistance in non small-cell lung carcinoma. Clinica Chimica Acta 444 (2015) 81-85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.039>
28. Nguyen KSH, Kobayashi S, Costa DB. Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancers Dependent on the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway. Clin Lung Cancer. 2009 July ; 10(4): 281-289. doi:10.3816/CLC.2009.n.039.
29. Fujita Y, Suda K, Kimura H, et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. J Thorac Oncol 2012; 7: 1640-4.
30. Ramalingam S, Yang JCH, Lee CK, et al. 1.LBA1_PR: Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. Journal of Thoracic Oncology, Volume 11, Issue 4, S152 [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30324-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30324-0).
31. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. Clin Cancer Res July 2016 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
32. Ricciuti B, Chiari R, Chiarini P, et al. Osimertinib (AZD9291) and CNS Response in Two Radiotherapy-Naïve Patients with EGFR-Mutant and T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Drug Investig (2016) 36: 683. doi:10.1007/s40261-016-0411-1.
33. převzato z http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004124/WC500202024.pdf.

Nivolumab v léčbě NSCLC

Leona Koubková

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Imunoterapie se již stala další možnou alternativou v léčbě bronchogenního karcinomu. Nivolumab (Opdivo) je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1, která byla jako první schválena FDA i EMA nejprve pro léčbu pokročilého skvamózního a později i neskvamózního NSCLC s progresí po léčbě platinovým dubletem bez nutnosti testování PD-L1. Ke schválení došlo na základě výsledků studií fáze III CheckMate 017 a CheckMate 057.

Klíčová slova: nivolumab, nemalobuněčný bronchogenní karcinom, anti PD1 protilátka.

Nivolumab in treatment of NSCLC

Immunotherapy has already become another option in the treatment of lung cancer. Nivolumab (Opdivo) is a fully humanized IgG4 monoclonal antibody against PD-1, which was first approved by the FDA and EMA initially for the treatment of advanced squamous and later nonsquamous NSCLC progressing after treatment with a platinum doublet without testing PD-L1. The approval was based on the results of phase III studies CheckMate 017 and CheckMate 057.

Key words: nivolumab, non-small cell lung cancer, anti PD1 antibody.

Úvod

Imunoterapie je zcela odlišný způsob léčby nádorového onemocnění, který není zaměřený na samotný nádor, ale na imunitní systém. Povrchové antigeny přítomné na nádorových buňkách mohou být efektivním a specifickým léčebným cílem a strategie založená na protilátkách inhibujících kontrolní body imunitní reakce výrazně zlepšuje protinádorovou imunitní odpověď. Monoklonální protilátka blokující CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) je registrována pro metastastický melanom a monoklonální protilátka proti receptoru PD-1 (protein programované buněčné smrti) či jeho ligandu PD-L1 prokázaly klinickou účinnost u melanomu, NSCLC a renálního karcinomu.

PD-1 receptor je exprimován na aktivovaných T a B lymfocytech. V nádorovém mikroprostředí je aktivován vazbou na ligandy PD-L1 a PD-L2. Tyto se fyziologicky vyskytují na T a B lymfocytech, makrofázích, NK-buňkách, dendritických a žírných buňkách, ale i na nádorových buňkách. Vazba ligandu s PD-1 na povrchu T lymfocytů

vede k útlumu jejich aktivity, přičemž vazba monoklonální protilátky na PD-1 či jeho ligand vede k obnovení aktivity T lymfocytů (obrázek 1, 2). CTLA-4 se jako negativní regulátor imunity uplatňuje v časně fázi aktivace T lymfocytů při jejich vazbě na dendritické buňky (především na úrovni lymfatických uzlin), zatímco PD-1 se účastní spíše v efektorové fázi imunitní odpovědi, kdy tlumí aktivitu cytotoxických T-lymfocytů (na periférii či v nádorovém mikroprostředí).

Nivolumab

Výsledky studií

Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1. Ve studii fáze III CheckMate 017 (1) byl nivolumab versus docetaxel podáván pacientům s pokročilým skvamózním NSCLC, kteří progredovali po předchozí léčbě obsahující platinu. OS (celkové přežití) byl statisticky významně lepší v rameni s nivolumabem (9,2 vs. 6,0 měsíce; HR = 0,59) (obrázek 3), stejně

tak jako medián PFS (HR = 0,62). Míra odpovědi byla lepší v rameni s nivolumabem (20 % vs. 9 % pro docetaxel) a také doba trvání odpovědi nebyla v rameni s nivolumabem dosažena (rozmezí 2,9–21 měsíce), přičemž v rameni s docetaxelem byla 8,4 měsíce (rozmezí 1,4–15+ měsíce). Exprese PD-L1 nebyla prognostickým ani prediktivním faktorem účinnosti (tab. 1). S léčbou související nežádoucí účinky stupně 3/4 byly zaznamenány u 7 % pacientů léčených nivolumabem a u 55 % v rameni s docetaxelem (tab. 4). Na základě výsledku této studie byl nivolumab v březnu 2015 schválen FDA a v červenci 2015 i v EU pro léčbu pokročilého skvamózního NSCLC s progresí po léčbě platinovým dubletem.

Delší sledování pak potvrdilo pokračující benefit léčby nivolumabem i po 18 měsících (přežití 28 % vs. 13 % u docetaxelu). V červnu 2016 byly v rámci světového kongresu ASCO prezentovány výsledky dvouletého přežití, které prokázaly téměř trojnásobné přežití v rameni s nivolumabem (23 % vs. 8 % pro docetaxel) (5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Leona Koubková, Leona.Koubkova@fnmotol.cz

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha, V Úvalu 84, 150 00 Praha

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 30. 8. 2016

Tab. 1. Studie fáze III CheckMate 017

	NIVO (N=135)	DOC (N=137)
Medián přežití (měsíce)	9,2	6,0
1leté přežití (%)	42	24
2leté přežití (%)	23	8
Objektivní odpověď (%)	20	9
Medián trvání odpovědi (měs.)	Nebylo dosaženo	8,4
1leté přežití bez progresu (%)	21	6

Tab. 2. Studie fáze III CheckMate 057

	NIVO (N=292)	DOC (N=290)
Medián přežití (měs.)	12,2	9,4
1leté přežití (%)	51	39
Objektivní odpověď (%)	19,2	12,4
Medián trvání odpovědi (měs.)	17,2	5,6
1leté přežití bez progresu (%)	18,5	8,1

Tab. 3. Míra odpovědi a medián přežití u neskvamózních pacientů ve studii CheckMate 057 podle hladiny PD-L1 exprese

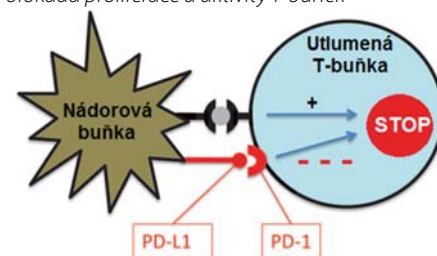
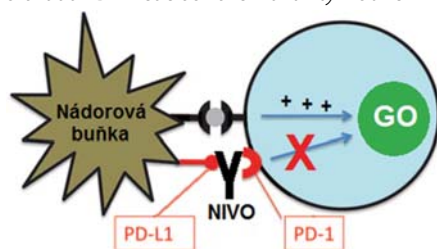
	Celá populace		PD-L1 > 1%		PD-L1 > 5%		PD/L1 > 10%	
	Nivo	Doc	Nivo	Doc	Nivo	Doc	Nivo	Doc
Míra odpovědi (%)	19,2	12,4	31	12	36	13	37	13
Medián přežití (měs.)	12,2	9,4	17,7	9,0	19,4	8,1	19,9	8,0
Přežití po 2 letech (%)	29	16	37	17	44	14	45	13

Tab. 4. Studie CheckMate 017 – výskyt nežádoucích příhod souvisejících s léčbou, které byly reportovány u > 10% pacientů se skvamózním NSCLC

Údlost (%)	Nivolumab		Docetaxel	
	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4
Jakákoliv příhoda (%)	58	7	86	55
Únava	16	1	33	8
Snížený apetit	11	1	19	1
Astenie	10	0	14	4
Nauzea	9	0	23	2
Průjem	8	0	20	2
Myalgie	2	0	10	0
Anémie	2	0	22	3
Periferní neuropatie	1	0	12	2
Leukopenie	1	1	6	4
Neutropenie	1	0	33	30
Febrilní neutropenie	0	0	11	10
Alopecie	0	0	22	1

Tab. 5. Studie CheckMate 057 – výskyt nežádoucích příhod souvisejících s léčbou, které byly reportovány u > 10% pacientů s neskvamózním NSCLC (4)

Údlost (%)	Nivolumab		Docetaxel	
	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4
Jakákoliv příhoda (%)	69	10	88	54
Únava	16	1	29	5
Nauzea	12	1	26	1
Snížený apetit	10	0	16	1
Astenie	10	<1	18	2
Průjem	8	1	23	1
Periferní edém	3	0	10	<1
Myalgie	2	<1	11	0
Anémie	2	<1	20	3
Alopecie	<1	0	25	0
Neutropenie	<1	0	31	27
Febrilní neutropenie	0	0	10	10
Leukopenie	0	0	10	8

Obr. 1. Mechanismus účinku PD-L1 na T-buňku: blokáda proliferace a aktivity T-buněk**Obr. 2.** Mechanismus účinku nivolumabu: blokáda PD-1 vede k obnově aktivity T-buněk

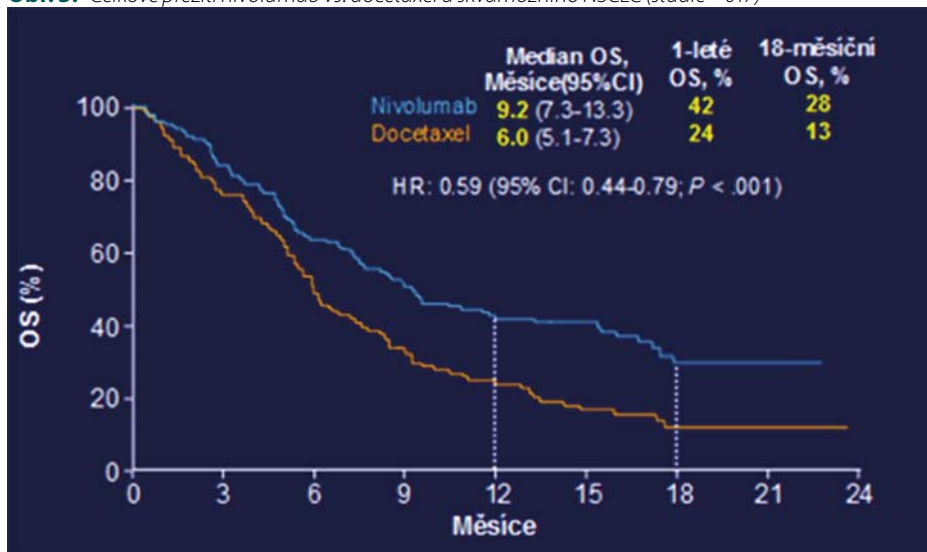
Ve studii fáze III CheckMate-057 (2) byl nivolumab versus docetaxel podáván pacientům s pokročilým neskvamózním NSCLC, kteří progredovali po předchozí chemoterapii obsahující platinu (u pacientů se známou EGFR mutací či ALK translokací byla předchozí terapie TKI povolena). Nivolumab prokázal statisticky lepší OS (HR = 0,73) a ORR (19,2 % vs. 12,4 %; P = 0,0235) ve srovnání s docetaxelem. Doba trvání odpovědi byla signifikantně delší v rameni s nivolumabem (17,2 měsíce) než v rameni s docetaxelem (5,6 měsíce) (tab. 2). Expres PD-L1 byla spojena s větší účinností nivolumabu. S léčbou související nežádoucí příhody stupně 3/4 byly zaznamenány u 10% pacientů léčených nivolumabem a u 54% v rameni s docetaxelem (tab. 5). Na základě této studie FDA v 10/2015 a EMA v 2/2016 schválila nivolumab pro léčbu pokročilého neskvamózního NSCLC s progresí po léčbě platinovým dubletem, rovněž bez nutnosti testování PD-L1.

Delší sledování ve studii CheckMate 057 potvrdilo lepší přežití i po 18 měsících, kdy přežívalo 39% pacientů v rameni s nivolumabem vs. 23% v rameni s docetaxelem (obr. 4a). Dvoutletá data přežití byla prezentována v červnu 2016 na kongresu ASCO, která potvrdila přežití 29% v rameni s nivolumabem vs. 16% v rameni s docetaxelem (4, 5).

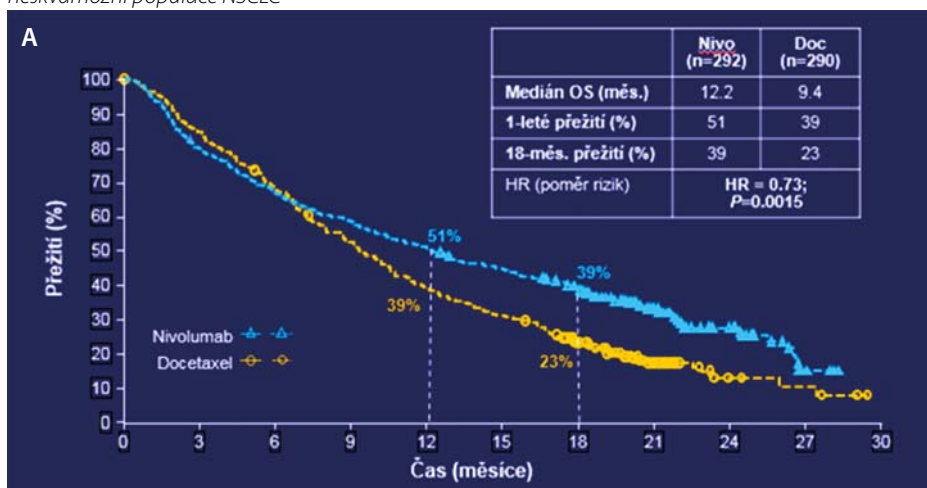
Vliv PD-L1 exprese na míru odpovědi a celkové přežití u neskvamózních pacientů

Přestože byl nivolumab schválen FDA i EMA bez nutnosti testovat expresi PD-L1, ukazuje se, že PD-L1 exprese je určitým prediktorem

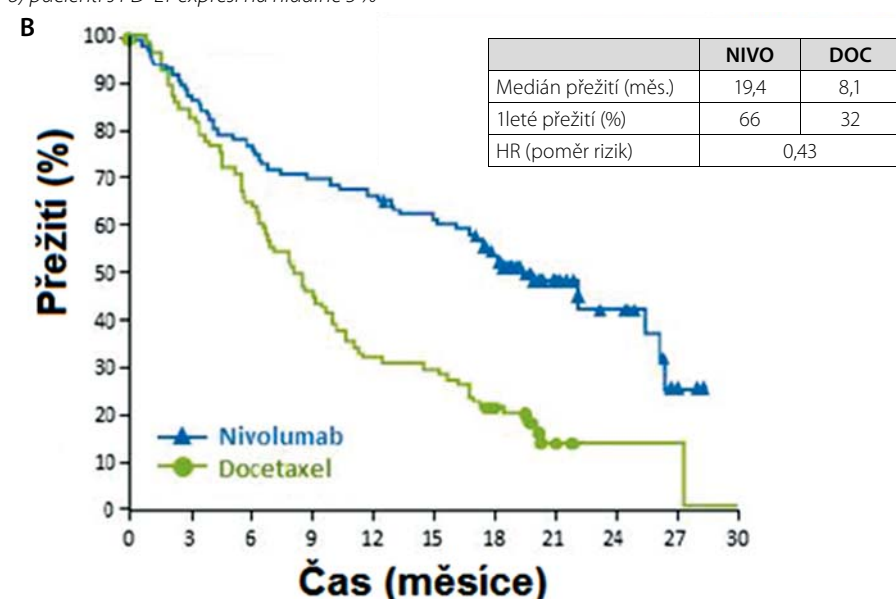
Obr. 3. Celkové přežití nivolumab vs. docetaxel u skvamózního NSCLC (studie – 017)



Obr. 4. Celkové přežití nivolumab vs. docetaxel u neskvamózního NSCLC (studie – 057); a) celá neskvamózní populace NSCLC



b) pacienti s PD-L1 expresí na hladině 5 %



odpovědi na léčbu nivolumabem, protože jak míra odpovědí, tak medián přežití byl výrazně

vyšší u pacientů s hladinou exprese 1 %, 5 % (obr. 4b) či 10 % (tabulka 3) (4, 5).

Na ASCO 2015 byla rovněž prezentována studie fáze I (3) hodnotící účinnost a bezpečnost nivolumabu v monoterapii v 1. linii léčby NSCLC st. IIIB/IV se skvamózní i neskvamózní histologií, ORR byl 23 % (včetně 4 kompletních odpovědí), medián OS byl 22,6 měsíců. Na léčbu odpověděli pacienti PD-L1 pozitivní i negativní, přičemž ORR byl vyšší u pacientů PD-L1 pozitivních. Probíhá studie fáze III s nivolumabem versus chemoterapie v 1. linii léčby u NSCLC st. IV.

Probíhá ještě řada dalších studií s nivolumabem u NSCLC i SCLC.

Bezpečnost a snášenlivost

Doporučená dávka přípravku Opdivo je 3 mg/kg podávána intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Nesmí se podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší.

Dle publikovaných studií je tato léčba poměrně dobře tolerovaná, nežádoucí účinky bývají nejčastěji lehčího stupně (G1–2). Nejčastěji se vyskytovala únava, snížení apetitu, průjem, nauzea, zácpa, kašel a dušnost, elevace jaterních enzymů, rush, svědění. Musíme však počítat i s výskytem toxicity na autoimunním podkladě jako je pneumonitida, kolitida, hypofyzitida a abnormality funkce štítné žlázy. Obzvláštní obezřetnost je nutná při výskytu průjmu, který nás může upozornit na rozvíjející se kolitidu či závažnou dechovou tíseň při pneumonitidě. Pokud nebudou tyto závažné stavy včas diagnostikovány a léčeny vysokými dávkami kortikoidů event. infliximabem, mohou skončit fatálně. Imunosupresivní léčba pak musí být ukončována postupným snižováním dávek kortikoidů po dobu cca 6 týdnů. Dojde-li ke stabilizaci stavu pacienta, s imunoterapií je pak možno ve většině případů pokračovat. Tyto závažné nežádoucí účinky se však vyskytují poměrně vzácně a jsou již vypracovány algoritmy pro jejich časnou detekci a léčbu.

Diskuze

Zůstává však řada nezodpovězených otázek. Stále není objasněna otázka prediktivních biomarkerů. Není vyřešena role exprese PD-L1 a situace je ještě komplikována tím, že výrobci různých přípravků používají různé diagnostické systémy. Zdá se, že pouze jeden biomarker

nebude dostačující. Problematika je asi daleko komplikovanější, bude nutno zaměřit se na nádorové mikroprostředí, ale také na periferii a pravděpodobně bude nutné znát více biomarkerů, které nám umožní výběr léčby pro konkrétního pacienta.

Rovněž nejsou známy klinické charakteristiky, které by nám pomohly vybrat vhodnou populaci pacientů pro tuto léčbu i když odpovědi se zdají být vyšší u kuřáků, u kterých je onemocnění spojeno s vyšším výskytem mutací a vyšším počtem nádorových antigenů

a nádor by tak mohl být lépe rozeznán imunitním systémem.

Další otázkou je správné načasování imunoterapie, kombinace s konvenční léčbou, léčbou cílenou či kombinace jednotlivých imunoterapeutických modalit. Tyto otázky by v budoucnu měly pomoci objasnit také studie, které probíhají.

Závěr

Imunoterapie se na základě výsledků výše uvedených studií stala další léčebnou možností NSCLC. FDA i EMA schválily Opdivo k léč-

ně pokročilého NSCLC bez nutnosti testování PD-L1. Oproti konvenční cytotoxické léčbě je tato u většiny pacientů velmi dobře tolerovaná a mnohdy vede k výraznému zlepšení kvality života pacientů, což u pokročilého onemocnění je jedním z našich prvořadých cílů. Také léčebná odpověď u řady pacientů překonává standardní léčbu a může být i dlouhodobá.

V České republice byl nivolumab na řadě pracovišť dostupný v rámci specifického léčebného programu, nyní čekáme na stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění.

LITERATURA

1. Spigel DR, et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8009).
2. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung

- cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA109).
3. Gettinger SN, et al. First-line monotherapy with nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1[PD-1]) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety, efficacy and correlation of outcomes with PD-1 ligand (PD-L1) expression, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8025).
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung ca-

- ncer. N Engl J Med 2015; 373: 1627–1639.
5. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9025).
6. Brahmer JR, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9; 373(2): 123–135.

Možnosti zařazení pembrolizumabu do léčby NSCLC

Libor Havel

Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice, Praha

Blokáda kontrolních bodů imunitních reakcí znamenala významný pokrok v léčbě NSCLC. Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka s vysokou afinitou k PD-1 receptoru exprimovanému na povrchu T-buněk. Klinický přínos pembrolizumabu byl prokázán ve studiích KEYNOTE 001, 010, 024 a 021.

Klíčová slova: karcinom plic, imunoterapie, PD-1, pembrolizumab.

Option of pembrolizumab inclusion of into NSCLC therapy

The immune checkpoints inhibition has become an important treatment option in advanced NSCLC. Pembrolizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody with high affinity to PD-1 receptor expressed on surface of T cells. The clinical benefit of pembrolizumab was demonstrated in the KEYNOTE 001, 010, 024 and 021.

Key words: lung cancer, immunotherapy, PD-1, pembrolizumab.

Úvod

Celosvětově představuje bronchogenní karcinom jednu z nejčastějších malignit. V průměru je každý rok diagnostikováno 1,8 milionu nových případů rakoviny plic, a asi 1,6 milionu pacientů na plicní karcinom zemře. Většina nemocných je diagnostikována v pokročilém stadiu, kde již nelze očekávat další zlepšování protinádorového efektu systémové chemoterapie. Též výskyt léčebně ovlivnitelných mutací je detekován asi u sedminy nemocných. Potřeba účinnější systémové léčby s univerzálnějším mechanismem účinku je tedy zjevná.

V posledních dvou letech jsme v pneumoonkologii svědky nástupu zcela nového léčebného přístupu – imunoterapie. Tato léčba zcela převrací zažitá léčebná dogmata. Veškeré dosud používané léky pro systémovou léčbu karcinomu plic měly jako svůj cíl vlastní nádorovou buňku, kterou dokázaly různými mechanismy ničit. Mechanismus účinku imunoterapie

je zcela odlišný. Léky nejsou primárně cíleny na nádorovou tkáň. Cílem léčby je zvýšení protinádorové aktivity vlastního imunitního systému pacienta. Protinádorového účinku se tedy dosahuje až sekundárně aktivací imunitního systému.

Jedním z mechanismů, kterým se maligní nádory snaží uniknout imunitnímu dozoru organismu hostitele, je navodit imunitní toleranci a tím se stát pro imunitní systém nedetekovatelnými. Toto provádí aktivací signálních drah, které organismy využívají za fyziologických podmínek k regulaci intenzity imunitní odpovědi a prevenci autoimunitního poškození zdravých tkání. Zde je tento mechanismus použit ve prospěch nádoru. Společným mechanismem účinku této lékové třídy je, že zablokováním receptorů těchto drah dojde k obnovení potlačené protinádorové imunity (1, 2). Na povrchu T-lymfocytů se nachází celá řada těchto receptorů, které můžeme rozdělit podle jejich funkce na receptory aktivací a inhibiční.

V první fázi vývoje této lékové skupiny byly zkoušeny protilátky proti inhibičním receptorům CTLA-4 a PD-1.

Anti PD-1 a anti PD-L1

Receptor programované buněčné smrti představuje v současnosti nejvyužívanější cílovou strukturu v imunoterapii plicního karcinomu vůbec. Mechanismem účinku je inhibice primárně imunoinhibičního systému PD-1, čímž se dosáhne aktivace T-lymfocytů a posílení protinádorové účinnosti imunitního systému. Blokadou vazby PD-1 na jeho ligand PD-L1 exprimovaný na nádorových buňkách je možno provést příslušnou protilátkou vázající se buď na PD-1, nebo na PD-L1.

Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka s vysokou afinitou k PD-1 receptoru exprimovanému na povrchu T-buněk. Pembrolizumab v provedených klinických studiích významně prodlužoval celkové přežívání jak předléčených, tak i nepředléčených nemocných.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Libor Havel, libor.havel@ftn.cz

Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2016

Výsledky klinických studií s pembrolizumabem

Keynote-001

Je studie fáze 1, do které bylo m.j. zařazeno 495 nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic, a to jak nepředléčení, tak předléčení. Nemocní s EGFR mutacemi nemohli být do studie zařazováni. Primárním cílem bylo analyzovat bezpečnost, profil nežádoucích účinků a protinádorovou aktivitu pembrolizumabu. Použité dávkování pembrolizumabu bylo 2 mg nebo 10 mg/kg á 3 týdny, nebo 10 mg/kg á 2 týdny. Objektivní léčebné odpovědi bylo dosaženo u 19,4% nemocných. Medián trvání léčebné odpovědi byl 12,5 měsíce. Medián času do progresse byl 3,7 měsíce, medián celkového přežití byl 12,0 měsíce. U nemocných s expresí-L1 ve vzorku nádorové tkáně více než 50% bylo dosaženo 45,2% léčebných odpovědí, medián času do progresse byl 6,3 měsíce. Medián celkového přežití nebyl v době publikace dosažen. Na základě těchto dat byl pembrolizumab registrován k léčbě NSCLC v říjnu 2015 (3).

Na ASCO 2016 byla prezentována dlouhodobá data přežití. Medián celkového přežívání byl 22,1 měsíce (17,1–27,2) pro nepředléčené nemocné a 10,6 měsíce (8,6–13,3) pro nemocné předléčené. Léčebné výsledky se zlepšovaly v závislosti na míře PD-L1 exprese. V podskupině chemo-naivních nemocných s PD-L1 expresí nad 50% nebylo i nadále mediánu přežívání doposud dosaženo (22,1-NR). Tato data podporují hypotézu časného zařazení anti PD-1 léčby do první linie léčby u PD-L1 pozitivních nemocných, a význam PD-L1 jako prediktivního biomarkeru (4).

Keynote-010

Keynote-010 je studie fáze 2/3, do které bylo zařazeno 1 034 nemocných, kteří měli progresi NSCLC po první linii léčby platinovým dubletem. Podmínkou pro zařazení byla zjištěná alespoň 1% PD-L1 pozitivita nádoru. Nemocní byli randomizováni 1:1:1 k léčbě pembrolizumabem 2 mg/kg vs. pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m² á 3 týdny. Hlavním sledovaným parametrem bylo celkové přežívání (OS) a interval přežití bez progresse (PFS). Medián přežití (OS) byl 10,4 měsíce pro pembrolizumab 2 mg/kg vs. 12,7 měsíce pro pembrolizumab 10 mg/kg vs. 8,5 měsíce pro doce-

taxel. OS byl signifikantně delší pro pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel [HR] 0,71, 95% CI 0,58–0,88; $p = 0,0008$) i pro pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (0,61, 0,49–0,75; $p < 0,0001$). Medián PFS byl 3,9 měsíce pro pembrolizumab 2 mg/kg, 4,0 měsíce pro pembrolizumab 10 mg/kg a 4,0 měsíce pro docetaxel. U nemocných s PD-L1 expresí alespoň 50% bylo celkové přežití významně delší pro pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel (medián 14,9 měsíce vs. 8,2 měsíce; HR 0,54, 95% CI 0,38–0,77; $p = 0,0002$), i pro pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (17,3 měsíce vs. 8,2 měsíce; 0,50, 0,36–0,70; $p < 0,0001$). Výskyt nežádoucích příhod stupně 3–5 byl méně častý u nemocných léčených pembrolizumabem (13% vs. 16% vs. 35%). Tato data dále podpořila správnost registrace pembrolizumabu pro léčbu předléčených nemocných s PD-L1 pozitivními nádory (5).

Keynote-024

Keynote-024 je studie fáze 3 porovnávající účinnost pembrolizumabu oproti standardní chemoterapii v 1. linii léčby NSCLC. Do studie mohli být zařazeni pacienti s pokročilým NSCLC, pokud byla míra PD-L1 exprese 50 a více procent. Primárním cílem byl čas do progresse nemoci (PFS), hlavním sekundárním cílem pak celkové přežívání (OS). Dávkování pembrolizumabu bylo fixní - 200 mg i.v. každé 3 týdny. Výběr cytostatických režimů byl široký. Pro skvamózní histologii byly k výběru režimy paclitaxel + karboplatina, gemcitabin + karboplatina a gemcitabin + cisplatina. Pro neskvamózní karcinomy pak režimy pemetrexed + cisplatina nebo pemetrexed + karboplatina. Udržovací léčba pemetrexedem byla povolena. 16. 6. 2016 bylo oznámeno v tisku, že studie byla pozitivní jak v parametru PFS, tak OS. Pacientům randomizovaným do ramene s chemoterapií bude umožněno přejít na léčbu pembrolizumabem. Detailní data dosud nebyla publikována.

Keynote-021 – kohorty A, B, C

Keynote-021 je komplexní studie fáze 1/2 hodnotící efekt kombinace pembrolizumabu s celou škálou dostupných systémových léčeb v 1. linii léčby NSCLC. Na ASCO 2016 byly prezentovány výsledky kohort A-C. Do těchto kohort byli zařazováni chemo-naivní pacienti s pokročilým NSCLC, u kterých byly vyloučeny EGFR a ALK senzitivující mutace. Pacienti by-

li randomizováni na léčbu pembrolizumab 2 nebo 10 mg/kg á 3 týdny do 3 ramen odvisle od histologického typu nádoru: A – paclitaxel + karboplatina s udržovací léčbou pembrolizumab (skvamózní i neskvamózní histologie) B – paclitaxel + karboplatina + bevacizumab s udržovací léčbou pembrolizumab + bevacizumab (neskvamózní histologie), C – pemetrexed + karboplatina s udržovací léčbou pembrolizumab + pemetrexed (neskvamózní histologie). PFS byl 10 měsíců v rameni A i C, v rameni B nebylo mediánu doposud dosaženo. Mediánu celkového přežití nebylo dosaženo ani v jednom rameni. Publikovaná data jsou nezralá, sledování nemocných pokračuje (6).

Další léčebná ramena ve studii jsou: D – pembrolizumab + ipilimumab, E – pembrolizumab + erlotinib, F – pembrolizumab + gefitinib, G – karboplatina s pemetrexedem +/- pembrolizumab, H – pembrolizumab + ipilimumab jako fáze II v dávkové intenzitě určené v rameni D.

Praktické aspekty léčby pembrolizumabem

Specifika léčby pembrolizumabem představují zejména testování PD-L1, hodnocení léčebných odpovědí a zvládání nežádoucích účinků léčby.

Testování PD-L1

Dnes je již jasné, že účinnost léčby je závislá na míře exprese PD-L1. Není zcela jasné, zda jsou významné rozdíly mezi biopsiemi primárního nádoru a biopsiemi z metastatických ložisek. Zde však zůstaneme pravděpodobně stále omezeni klinickým pohledem na možnost biopsie s ohledem na riziko pro pacienta s biopsickými procedurami spojené. Biopsie se proto i nadále budou provádět z nejnáze dostupných nádorových lézí. Další nejasností zůstává, zda je možno k analýze použít starší biopsické vzorky či zda je nutné před nasazením anti PD-1 léčby biopsii opakovat. Určitým vodítkem by mohla být subanalýza studie KEYNOTE 010. Sledoval se rozdíl mezi efektem léčby mezi biopsiemi archivními (44%) a čerstvými (56%). Efekt léčby pembrolizumabem byl nezávislý na načasování biopsie (7).

Hodnocení léčebných odpovědí

Imunoterapie přináší nové problémy v hodnocení léčebné odpovědi. Známý je

fenomén nádorové pseudoprogrese, kdy dochází po přechodné období k zvětšení stávajících nádorových lézí či dokonce objevení nových. Toto je vysvětlováno infiltrací nádoru T-buňkami, což vede k optickému zvětšení objemu nádorových lézí. Tento fenomén však není naštěstí příliš častý. Častěji nastává jiná situace – disproporční vývoj, kdy některé léze progredují a jiné regredují. Zde nezbývá než se držet klinického zhodnocení situace, a u nemocných, kteří z léčby klinicky profitují zlepšením celkového stavu, v léčbě pokračovat. Nicméně se zdá, že dlouhodobé přežívání jde ruku v ruce s nádorovou regresí.

Zvládání nežádoucích účinků

Obecným mechanismem nežádoucích reakcí je autoimunitní poškození tkání. V praxi se můžeme setkat s kolitidami, pneumonitidami, hepatitidami, nefritidami, nejružnějšími typy endokrinopatií a kožních toxicit. Léčba těchto komplikací spočívá v aplikaci systémových kortikosteroidů, jen vzácně je nutno přistoupit k léčbě infliximabem či mykofenolát mofetilem. Čím dříve je s imunosupresivní léčbou započato, tím dříve se dosáhne kontroly zánětu.

LITERATURA

1. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl. 8): viii6–viii9.
2. Vesely MD. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 235–271.
3. Garon E, Rizvi N, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–2028.
4. Hui R, et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9026).

Léčba pembrolizumabem je všeobecně dobře tolerována a výskyt závažných nežádoucích účinků je velmi nízký. Ve studii Keynote-010 se vyskytla pneumonitida u 3,5% nemocných, kolitida u 0,7%, hypofyzitida u 0,2%, hyperthyreóza u 1,8%, hypothyreóza u 6,9%. Před zahájením imunosupresivní léčby je nutno vyloučit jiné příčiny, zejména infekci při progresi základního onemocnění.

Budoucnost

V současnosti se již pembrolizumab pevně zakotvil v 2. linii léčby NSCLC. Jeho nasazení ovšem vyžaduje průkaz PD-L1 positivity, přičemž platí: čím více, tím lépe. Toto je hlavní rozdíl oproti druhé anti PD-1 molekule s obdobnou registrací – nivolumabu. Zde design registračních studií CheckMate-017 a CheckMate-057 průkaz PD-L1 positivity k zařazení do studie požadován nebyl, a tak nivolumab získal registraci k 2. linii léčby NSCLC nezávisle na PD-L1 expresi.

V 1. linii léčby NSCLC zřejmě schyluje k zásadní změně léčebného paradigmatu. Zdá se, že výsledky léčby pembrolizumabem by mohly být lepší než výsledky dosahované standardními léčebnými postupy. Zejména budou zajímavá data týkající se celkového přežívání nemocných.

Dlouhodobá data přežívání v Keynote-001 podtrhují význam testování PD-L1 exprese.

Klíčové pro další vývoj budou výsledky studií fáze 3. Pozitivní výsledky studie Keynote-024 již byly předběžně oznámeny, přesná data však ještě publikována nebyla a předpokládá se jejich prezentace nejspíše na ESMO 2016. Na stejné konferenci se také předpokládá prezentace výsledků velmi podobně designované studie CheckMate-026 (nivolumab oproti standardní chemoterapii u PD-L1 pozitivních NSCLC). Zde by se mohl lépe vyjasnit vztah mezi zvoleným prahem PD-L1 positivity a účinností léčby (v Keynote-024 byl zvolen práh exprese PD-L1 50%, v CheckMate-026 to bylo 5%).

Bude nutno vyvinout co největší úsilí k detekci dalších biomarkerů, za základě kterých by bylo možno v budoucnu co nejlépe vybírat nemocné k léčbě těmito nadějnými, ale nesmírně finančně nákladnými léčivými.

P.S. 2. 8. 2016 bylo oznámeno, že Evropská komise schválila pembrolizumab pro léčbu 2. linie u nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým PD-L1 pozitivním NSCLC, kteří progredovali po alespoň jedné linii chemoterapie. Režim dávkování je 2 mg/kg á 3 týdny.

8. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, Crinò L, Eberhardt W, Podlubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudet Ch, Harbison ChT, Lestini B, Spigel D. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2015; 373: 123–135.
9. Paz-Ares L, Horn L, Spigel D, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–1639.

Význam radioterapie v léčbě karcinomu plic

Karel Čwierтка

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Radioterapie je nedílnou součástí léčby bronchogenního karcinomu. Její postavení prodělává neustálý vývoj v závislosti na rozvoji diagnostických metod, operačních přístupů a možnostech systémové léčby. V neposlední řadě ke změnám přispívá i rozvoj na poli ozařovací techniky (např. zavedení radioterapie řízené obrazem (IGRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT)). V léčbě nemalobuněčného karcinomu určitě zaslouží pozornost výsledky stereotaktické radioterapie u nemocných v I. klinickém stadiu, u nichž není možný operační zákrok a použití stereotaktického ozáření u nemocných s tzv. oligometastatickým postižením. U malobuněčného karcinomu je již dlouhou dobu zřejmé, že optimálním léčebným postupem u limitované nemoci je chemoradioterapie. Novinkou je, že radioterapie nitrohruďního postižení vede ke zlepšení výsledků i u metastatického onemocnění, a to u pacientů s dobrou odpovědí na předchozí léčbu cytostatiky. Při procházení napříč publikovanými studiemi je nicméně zřejmé, že stále existuje více otázek než odpovědí.

Klíčová slova: karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, malobuněčný karcinom plic, radioterapie, stereotaktická radioterapie.

The role of radiotherapy in the management of lung cancer

Radiotherapy is an integral treatment modality in a lung cancer management. Its role in the management of lung cancer has been changing and it has depended on a development of a new diagnostic tools, methods of surgery and a new drugs. Development in radiation dose delivery (eg. image guided radiotherapy (IGRT) and intensity modulated radiotherapy (IMRT)) play very important role, too. Recent advances include stereotactic ablative radiotherapy which is now established as a curative-intent treatment option for patient with stage I non-small-cell lung cancer who are medically inoperable and stereotactic ablative radiotherapy in patients with oligometastatic disease. It has been known for a long time the cornerstone of treatment for limited disease of small-cell lung cancer is etoposide-platinum based chemotherapy with concomitant radiotherapy to primary tumour and involved lymph nodes. Results of recently published trial showed that radiotherapy of the intrathoracic disease in good responders to previous chemotherapy can improve outcomes even in extended disease. Going through published trials it is clear we have more questions than answers.

Key words: lung cancer, non-small-cell lung cancer, small-cell lung cancer, radiotherapy, stereotactic radiotherapy.

Úvod

Radioterapie spolu s chirurgickou léčbou a systémovou terapií patří mezi základní léčebné možnosti u nemocných s plicním karcinomem. Její postavení v komplexní léčbě prodělalo v minulých desetiletích významné změny. Tyto byly ovlivněny jednak rozvojem diagnostických metod, postupů chirurgické léčby a optimalizací systémové terapie, zvláště chemoterapie a cílené terapie. V případě diagnostických metod to bylo hlavně zavedení

pozitronové emisní tomografie kombinované s výpočetní tomografií (PET/CT), CT přístrojů se 4D technologií umožňující zachycení změny polohy nádorového ložiska v různých fázích dechového cyklu a zdokonalení zobrazení mozku pomocí magnetické rezonance. Spolu s vývojem na poli výpočetní techniky (softwaru pro plánování radioterapie) a změnami v konstrukčním řešení lineárních urychlovačů (změny ve způsobu kolimace svazku záření – mnohlostavové kolimátory a technická řešení umožňující

radioterapii s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), případně objemově modulovanou pohybovou radioterapii (VMAT) a doplnění ozařovacích přístrojů o „cone beam“ CT zvyšující přesnost nastavení) umožnily optimalizovat aplikaci dávky záření do nádorového ložiska a současně lépe chránit okolní zdravé tkáně. Využití radioterapie v léčbě karcinomu plic je rovněž významně ovlivňováno možnostmi systémové léčby – chemoterapie a v posledních letech i cílené léčby.

Radioterapie je indikovaná v radikální i v paliativní léčbě nemalobuněčných i malobuněčného karcinomu. Mezi nejvýznamnější pokroky posledních let patří použití stereotaktické radioterapie u časných nemalobuněčných plicních karcinomů bez uzlinového postižení, stereotaktická radioterapie vzdálených metastáz při oligometastatickém onemocnění, optimalizace kombinace léčby zářením s chemoterapií. V léčbě malobuněčného karcinomu došlo k upřesnění indikací profylaktického ozáření CNS při limitovaném onemocnění (LD) a indikací radioterapie primárního nádoru u extenzivní nemoci (ED). Základním problémem v radioterapii nádoru plic je snaha o minimalizaci vedlejších nežádoucích účinků léčby, zvláště pak rizika poradiační pneumonitidy a fibrózy, rizika závažné esofagitidy a poškození srdce. V řadě případů právě tyto nežádoucí účinky mohou nepříznivě ovlivnit délku i kvalitu života po léčbě.

Je nutné zdůraznit, že vzhledem k rozsahu problematiky, nemůže si tento přehled činit nárok na úplnost.

Využití moderních zobrazovacích metod

Zavedení PET/CT s glukózou značenou radioizotopem fluoru do diagnostiky plicních karcinomů vedlo ke zpřesnění informací o rozsahu nádorového postižení. Toto vyšetření podává přesnější informace o přítomnosti či nepřítomnosti uzlinových i vzdálených metastáz. Tato skutečnost zvyšuje pravděpodobnost volby správné léčebné strategie a lepšího léčebného výsledku s menší intenzitou vedlejších nežádoucích projevů léčby. Oproti minulosti tak nejsou zbytečně vystavováni intenzivní léčbě s rizikem toxicity zhoršující kvalitu života nemocní s mnohočetným metastatickým postižením. Současně lze u konkrétního nemocného lépe definovat oblasti s nádorovým postižením.

Zavedení CT přístrojů s 4-D technologií do klinické praxe umožňuje získání přesnější představy o rozsahu i směru pohybu nádorového ložiska v závislosti na fázích dechového cyklu. To je využito pak k dokonalejšímu vymezení cílových objemů pro radioterapii a vede ke snížení rizika recidivy v ozářeném objemu a může znamenat i nižší toxicitu léčby oproti starším postupům v radioterapii.

Magnetická rezonance mozku přispěla k přesnější diagnostice rozsahu metastatického postižení CNS a v případě nemalobuněčných karcinomů usnadňuje rozhodování mezi možnostmi využít stereotaktickou radioterapii a nutností ozáření celého mozku.

Nové přístupy v radioterapii

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

Dozimetrické studie srovnávající 3D konformní radioterapii s radioterapií s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) sice prokazují možné výhody – snížení střední plicní dávky, snížení plicní V20, snížení dávky v jícnu, srdci či míše. Většinou se tak děje za cenu zvýšení objemu plic ozářeného nízkou dávkou. Bohužel neexistuje randomizovaná studie fáze III, která by prokazovala výhodu použití IMRT techniky oproti 3-D technice. Nicméně z populačních databází je zřejmé, že dochází např. ke snižování frekvence ezofagitidy (1).

Protonová terapie

V posledních letech přibývá celosvětově pracovišť poskytujících protonovou terapii. Protonovou terapii lze provádět technikou pasivního rozptylu svazku (passively scattered proton therapy – PSPT) nebo tzv. skenováním tužkovým svazkem (pencil-beam scanning PBS) umožňující aplikaci protonové terapie s modulovanou intenzitou (IMPT). Dozimetrické studie u karcinomu plic sice prokazují výhodnější dávkovou distribuci, bohužel i zde chybí přesvědčivá data ze studií III. fáze. Např. randomizovaná studie fáze III z MD Anderson Cancer Center srovnávající IMRT fotonovým svazkem s protonovou terapií technikou PSPT neprokázala rozdíly ve stanovených parametrech – selhání léčby v 1. roce a výskyt ezofagitidy ≥ 3 (2). Studie srovnávající IMRT fotonovým svazkem s IMPT v současné době probíhají.

Stereotaktická radioterapie časných nádorů

Metodou volby u časných nemalobuněčných karcinomů v I. klinickém stadiu je radikální chirurgický zákrok. Řada nemocných má významné komorbidity, které mohou znemožnit bezpečné provedení radikální operace nebo někteří nemocní navrhované chirurgické řešení

odmítnou. V takových případech lze indikovat stereotaktické ozáření primárního nádoru. Mezi hlavní charakteristiky stereotaktické radioterapie patří vysoká přesnost ozáření, menší počet frakcí (většinou 1–5, vyšší počet frakcí je doporučován u nádorů v blízkosti hrudní stěny či větších bronchů), výrazně vyšší jednotlivá dávka, akceptování výraznější nehomogenity dávky záření uvnitř nádoru a prudký spád dávky záření mimo cílový objem. U periferně uložených lézí se jeví jako bezpečné dávky 60–66 Gy aplikované ve 3–5 frakcích, kdy četnost závažných komplikací ovlivňujících kvalitu života je nízká (3).

Stereotaktická radioterapie centrálně uložených nádorů vyžaduje pečlivé zvážení vhodného frakcionačního schématu s ohledem na blízkost velkých bronchů a cév. V minulém desetiletí bylo publikováno množství většinou menších studií prokazujících vysokou úspěšnost této léčby, mnohdy srovnatelnou s radikální chirurgickou léčbou (3, 4, 5). Timmerman et al. ve studii RTOG 0236 dosáhli u nemocných inoperabilních z důvodu závažných komorbidit 3letého přežití bez recidivy u 48 % nemocných a celkového přežití 58 % (3). Lagerwaard et al. v holandské studii zaměřené na nemocné v I. klinickém stadiu, kteří byli potenciálně operabilní dosáhli mediánu přežití 61,5 měsíců a 3leté celkového přežití 84,7 % ve 3 letech. Této studii je vyčítán značný podíl léčených bez histologického ověření. Autoři však konstatují, že rozdíl ve 3letém přežití nemocných s histologicky ověřeným nádorem a bez histologického ověření není statisticky významný (6). Senthil et al. v systematickém přehledu shrnuje výsledky stereotaktické radioterapie u centrálně uložených časných nádorů. V závěru uvádí, že celkové přežití není významně ovlivněno lokalizací nádoru, u centrálně lokalizovaných nádorů je však nutné zvolit vhodné frakcionační schéma snižující riziko závažných nežádoucích účinků (7).

Lokální recidivy se vyskytují u 9–20 % a recidivy v regionálních lymfatických uzlinách u 13–15 % nemocných léčených stereotaktickou radioterapií (3, 8).

Shrňme-li dosud publikovaná data, lze konstatovat, že stereotaktická radioterapie je vhodnou metodou léčby pro nemocné s časným nemalobuněčným karcinomem plic bez postižení lymfatických uzlin, kteří odmítnou chirurgickou léčbu nebo nejsou operabilní z důvodu závažných interních kontraindikací.

Stereotaktická radioterapie vzdálených metastáz

V případě tzv. oligometastatického onemocnění lze zvážit stereotaktické ozáření jednotlivých metastáz. Nejčastěji se používá v ošetřování metastatických ložisek v mozku, plicích či nadledvinkách. U nemocných v dobrém celkovém stavu lze velmi často dosáhnout významného prodloužení přežití (9). Ashworth v retrospektivní studii uvádí 5leté přežití dosahující 50 % ve skupině vybraných nemocných s metachronním oligometastatickým postižením, lepší výsledky jsou dosahovány zvláště u nemocných s menším počtem ložisek a v celkově dobrém stavu (10).

Pooperační radioterapie

Na základě opakovaných metaanalýz je pooperační radioterapie doporučována u nemocných s pokročilejším uzlinovým postižením (N2) nebo v případě pozitivity resekčních okrajů. Publikované metaanalýzy studií zaměřených na pooperační adjuvantní radioterapii upozorňují na riziko významných toxicit, které mohou mít vliv na zhoršení léčebných výsledků ve srovnání se samotnou chirurgickou léčbou u nemocných v I a II. klinickém stadiu. V dnešní době je zřejmé, že zhoršení léčebných výsledků šlo na vrub dříve používaných postupů jako např. elektivní ozařování uzlinových oblastí a starší metody plánování radioterapie (11). Lze říci, že v literatuře věnující se pooperační radioterapii nemalobuněčného karcinomu chybí práce používající nejmodernější radioterapeutické přístupy (12).

Léčba pokročilého nemalobuněčného karcinomu bez vzdálených metastáz

Z řady studií je zřejmé, že optimálním postupem u nemocných s nemalobuněčným karcinomem stadia IIIB a časnějších stadií u nemocných s kontraindikací radikálního

chirurgického zákroku je konkomitantní chemoradioterapie. Tato léčba je významným přínosem u nemocných v dobrém celkovém stavu. Z řady studií je zřejmé, že aplikovaná dávka do cílového objemu by měla být 60–70 Gy. Další navýšení dávky již není provázáno zlepšením léčebných výsledků a je spojeno s větší frekvencí klinicky významných nežádoucích projevů léčby, zvláště poradiační pneumonitidy a esofagitidy. U nemocných v horším celkovém stavu je vhodné zvážit spíše sekvenční chemoradioterapii, případně samostatnou radioterapii. V případě samostatné radioterapie se jeví jako slibnější akcelerované režimy (13). Základem cytostatických režimů používaných v konkomitantní léčbě jsou platinové deriváty (cisplatina ev. karboplatina) v kombinaci s paklitaxelem, vinorelbinem a nověji i pemetrexedem (14).

Radioterapie v léčbě malobuněčného karcinomu

Standardem léčby tzv. limitovaného onemocnění je konkomitantní chemoradioterapie, kdy nejčastěji používanou kombinací cytostatik je cisplatina s etoposidem. Proběhla celá řada studií věnujících se optimálnímu načasování radioterapie, ze kterých vyplývá, že optimální je zahájení radioterapie po druhém nebo třetím cyklu chemoterapie. Zahájení radioterapie po skončení chemoterapie nabízí horší výsledky stejně jako zahájení radioterapie spolu s prvním cyklem chemoterapie (15).

V léčbě metastatického malobuněčného karcinomu dominuje protinádorová chemoterapie. Velmi často jednou z hlavních oblastí, ve kterých pozorujeme progresi, jsou nádorové hmoty v hrudníku (během prvního roku od diagnózy až 90 % nemocných). V roce 2015 publikoval Slotman výsledky studie fáze III, které prokazují zlepšení celkového přežití ve dvou letech (13 % oproti 3 %) a zvýšení četnosti přežití bez progresu v 6 měsících (24 % oproti 7 %), s přijatelnou toxicitou léčby. Na základě této

studie je vhodné zvážit u nemocných s dobrou odpovědí na chemoterapii použití radioterapie na oblast primárního nádoru a postižených lymfatických uzlin (17).

Standardní součástí léčby malobuněčného karcinomu je profylaktické ozáření mozku u nemocných s dobrou odpovědí nitrohrudního onemocnění na léčbu. Z publikovaných výsledků studií je zřejmé, že tento postup snižuje riziko výskytu mozkových metastáz a to nejen u tzv. limitované formy. V současné době je považována dávka 25 Gy v 10 frakcích za standardní (18, 19).

Závěr

Radioterapie zůstává velmi významnou součástí léčby plicních nádorů. V průběhu let se pouze mění její pozice. Významně se zúžily indikace pro adjuvantní pooperační radioterapii u operabilního nemalobuněčného karcinomu, zároveň se však objevily indikace stereotaktické radioterapie v léčbě nemocných s časnými nádory, u nichž provedení radikálního chirurgického zákroku znemožňují přidružené nemoci. Slibné výsledky nabízí i stereotaktické ozáření metastatických ložisek u nemocných s tzv. oligometastatickým onemocněním. V léčbě malobuněčného karcinomu se radioterapie primárního nádoru a postižených uzlin více prosazuje i u metastatického onemocnění, které významně odpovědělo na protinádorovou chemoterapii.

Přes tyto dílčí úspěchy je nutno konstatovat, že s novými léčebnými možnostmi přibýlo mnohem více otázek než odpovědí. Např. optimální frakcionační schéma radioterapie pro různé situace, kombinace radioterapie s cílenou terapií či s inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi. Bylo by vhodné upřesnit význam náročnějších technik radioterapie jako je IMRT a IGRT pro konečný výsledek léčby. Zatím nejasné místo v léčbě nádorů plic má protonová terapie. Je zřejmé, že pro další zlepšení výsledků léčby je nutné provést množství nových klinických studií.

LITERATURA

1. Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, et al. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014; 88: 872–884.
2. Liao Z, Lee J, Komaki R, et al. Bayesian randomized trial

- comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34(Suppl. 15): 8500.
3. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer.

JAMA, 2010; 303: 1070–1076.

4. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 5153–5159.

- 
5. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Lancet Oncol*, 2015; 16: 630–637.
6. Langerwaard FJ, Versteegen NM, Haasbeek CJA, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012; 83: 348–353.
7. Senthil S, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: A systematic review. *Radiother. Oncol.* 2013; 106: 276–282.
8. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 1352–1358.
9. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol*, 2010; 33: 157–163.
10. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*, 2014; 15: 346v355.
11. Burdett S, Stewart L. PORT Meta-analysis Group: Postoperative radiotherapy in non-small – cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer*, 2005; 47: 81–83.
12. Billiet C, Decaluwé H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother. Oncol.*, 2014; 110: 3–8.
13. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2181–2190.
14. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: A systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*, 2015; 87: 232–240.
15. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat. Rev.*, 2007; 33: 461–473.
16. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 385: 36–42.
17. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.*, 2009, 10: 467–474.
18. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 664–672.

Názory na resekční výkony u stadia IIIA NSCLC. Chirurgie stadia III TNM klasifikace

Jozef Andel¹, Josef Duša¹, Lenka Šišková¹, Markéta Pospíšková¹, Jiří Klein^{1, 2, 3}

¹Krajská nemocnice T. Bati Zlín, a.s.

²Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka Trenčín

Chirurgie je nedílnou součástí multimodálních protokolů lokálně pokročilé nemalobuněčné plicní rakoviny plánovaných s kurativním záměrem. Heterogenita nádorů stadia III A nedovoluje precizovat jednoduchá, široce platná pravidla a doporučení. Rozhodování se proto musí odehrávat v multidisciplinárním týmu a léčba musí být tailorována na každý jednotlivý případ.

Klíčová slova: rakovina plic, chirurgie, stadium IIIA, doporučení.

Opinions on resection procedures in stage IIIA NSCLC. Surgery for stage III of TNM classification

Surgery is an integral part of multimodal protocols for locally advanced non-small cell lung cancer planned with a curative intent. The heterogeneity of stage IIIA tumours does not allow for pinpointing simple, widely applicable principles and recommendations. Thus, decision making has to be done in a multidisciplinary team and treatment must be tailored to the individual patient.

Key words: non-small cell lung cancer, stage IIIA, locally advanced, surgery, recommendations.

Úvod

Poslední, 7. TNM klasifikace plicních nádorů reagovala na rozdílnou prognózu určitých tumorů jejich přeřazením do nižších stadií (T3N0 do stadia II, T4N0-N1 do stadia IIIA), tyto změny vedly k určitému sblížení parametrů přežívání, a to i přes stále trvající a zjevnou nesourodost zařazených novotvarů (1). Základním atributem stadia III je nepřítomnost vzdálených metastáz. Chirurgie má svoji nezastupitelnou pozici v kombinovaných režimech ve stadiu IIIA, kam řadíme nádory klasifikované parametry T1N2, T2N2, T3N1, T3N2, T4N0, T4N1. Celkové přežívání takto klasifikovaných léčených novotvarů je v intervalu 15–30%. Ve stadiu IIIB (T4N2, T1-T4N3), které považujeme za neresekabilní, je přežití diametrálně nižší, nedosahuje 10%. Heterogenita řazených tumorů vyžaduje specifický, tailorovaný přístup, chirurgická intervence se liší podle jednotlivých parametrů T resp. N. Je

proto výhodnější pojednat zvlášť o tumorech definovaných jako T1-T2, T3, T4, N1, N2.

Chirurgie nádorů T1-T2

Jedná se o nádory menší než 7 cm, uložené intrapulmonálně, s případnou invazí viscerální pleury, dále jak 2 cm od kariny. Jejich operace jsou denní rutinou, lobektomie je typickým rozsahem resekce. Pro nádory menší než 2 cm při limitu respirační rezervy a vážných komorbiditách je akceptovatelná sublobární resekce, z onkologického hlediska je preferován anatomický postup (segmentální či vícesegmentální resekce) oproti klínovitým, neanatomickým excizím, které vykazují zřetelně horší lokální kontrolu a kratší interval do progresu i celkové přežití. Součástí každé kurativní operace je mediastinální lymfadenektomie. Maligní mediastinální lymfadenopatie je kontraindikací sublobárních resekcí, takže ve stadiu IIIA segmentektomie

případá v úvahu při náhodném, peroperačně identifikovaném N2 postižení a současném limitu respirační rezervy. Pro videoasistované plicní resekce, které se stávají standardním postupem u intralobárně uložených T1-T2 nádorů, minimální (jednoetážová) N2 lymfadenopatie není kontraindikací provedení případně dokončení videoasistované operace. Podmínkou je relevantní mediastinální lymfadenektomie. Nádory uložené centrálně, které byly dříve řešeny pneumonektomií, jsou stále častěji operovány cestou bronchoplastických či angioplastických rukávcových (sleeve) resekcí, kdy je v zájmu šetření zdravého plicního parenchymu excidována v nutném rozsahu infiltrovaná průduška či céva en-bloc i s tumorem. Pahýly průdušky nebo tepny případně obou struktur (angiobronchoplastika) se pak napojí na sebe. Lymfadenektomie interlobárních, hilových a mediastinálních uzlin je opět nutnou podmínkou kurativní resekce.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jozef Andel, andel@bnzlin.cz

Chirurgické odd. KNTB, a.s. Zlín, Havlíčkovy nábřeží 600, 762 75 Zlín

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2016

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2016

Operace nádorů T3

Tumory definované jako T3 infiltrují ve svém růstu méně důležité, nahraditelné struktury:

- hrudní stěnu nebo bránici
- mediastinální pleuru, perikard, n. phrenicus, v. azygos, a. pulmonalis
- hlavní bronchus – méně jak 2 cm od kariny, bez postižení bifurkace
- struktury v horní hrudní apertuře – prox. žebra, obratle, brachiální plexus, subklaviální cévní svazek, sympatikus

Infiltrace hrudní stěny: Pokud se nejedná o zjevně zánětlivé srůsty v oblasti nádoru, pouhé extrapleurální oddělení plic od hrudní stěny hrozí lokálním selháním. Blokova resekce plicy spolu se segmentem hrudní stěny je proto metodou volby. Inkompletní resekce dává neuspokojivé výsledky, morbidita resekce hrudní stěny je ve srovnání s rizikem lokální recidivy nespočetně malá.

Výskyt operabilních nádorů infiltrujících bránici je vzácný. Často zůstává takový nádor dlouho nepoznaný, pro rentgenology skryt za stínem bránice, a bývá diagnostikován až ve stadiu generalizace. Resekce nádoru plic spolu s bránicí není obvykle složitá, menší defekty bránice lze sešít přímo, větší uzavřít pomocí umělého materiálu či muskuloplastikou. Lymfatická diseminace do uzlin plic (T3N1) zhoršuje prognózu významně, nemocní s nádory infiltrujícími bránici a mediastinální lymfadenopatií (T3N2) přežívají 5 let od operace zcela výjimečně.

Nádory prorůstající do mediastina postihují nejčastěji mediastinální pleuru, mediastinální tuk a hlavní plicní cévy. Průměrné pětileté přežití resekovaných se blíží 30 % nezávisle na tom, zda jde o nemocné s N0 či N1 lymfadenopatií. Základními negativními prognostickými parametry jsou nekompletnost resekce a víceetážové postižení mediastinálních uzlin.

Nádory infiltrující hlavní bronchus je možné také resekovat kurativně, většinou za cenu pneumonektomie. Pokud to anatomická situace a stav zbylého laloku dovolují, je bronchoplastická resekce s anastomózou na ústí pravého či levého hlavního bronchu preferovanou volbou s lepšími dlouhodobými výsledky, srovnatelnou mortalitou a menší morbiditou.

Apikální léze Pancoastova typu lze odstranit kompletně s předpokladem pětiletého přežití

okolo 40 % u negativních uzlin, ale takový tumor je řazen do stadia II (T3N0). U nádorů se suspektním N1 postižením panuje shoda nad prvním krokem protokolu, kterým je konkomitantní chemoradioterapie, která může být následována blokovou resekci v případě non-progrese. Průměrné přežití v neselektovaných souborech dosahuje přibližně 30 %. Postižení brachiálního plexu nad kořen C8 a předoperačně prokázaná intraspinální propagace kontraindikují operaci. T3N2 apikální nádory mají obecně velmi špatnou prognózu, avšak i v jejich případě lze provést kompletní resekci. V případě mnohočetného postižení uzlin mediastina je však pětileté přežití pod 10 %. Mediastinální lymfadenopatie rozpoznaná až při operaci a postižení pouze jedné mediastinální uzliny (single-nodal involvement) dávají asi 20 % šanci na pětileté přežití (2).

Operace nádorů T4

T4 nádory dělíme podle Grunewalda na potenciálně resekabilní (infiltrace horní duté žíly, kariny, dolní části průdušnice, levé předsíně) – T41, a na definitivně neresekabilní – (infiltrace jícnu, obratlů, maligní pleurální či perikardiální výpotek) – T42 (3). ESMO guidelines klasifikují jako neresekabilní tyto T4 struktury: jícen, srdce, aorta, plicní žíly (4).

Resekce horní duté žíly

Horní dutá žíla (vena cava superior – VCS) je infiltrována poměrně často nádory v pravém tracheobronchiálním úhlu. Zpravidla se jedná o direktní invazi tumoru, méně často o prorůstání extrakapsulárně rostoucích lymfatických metastáz v paratracheálních či prétracheálních uzlinách. Postižení VCS menšího rozsahu lze obvykle řešit bez totální okluze horní duté žíly – na nástěnné svorce direktní suturou nebo záplatou z perikardu či ePTFE (expandovaný polytetrafluoretylén). Další možností je tangenciální naložení cévního stapleru. Infiltrace většího rozsahu (nad polovinu průsvitu VCS) se řeší interpozicí cévní protézy mezi proximální a distální pahýly, distální anastomóza může být založena až na předsíni. Další alternativou je rekonstrukce pouze jedné brachiocefalické žíly, jinou možností může být náhrada VCS dvěma protézami mezi brachiocefalické žíly a předsíň. Obvykle stačí diametr protézy 14 mm při náhradě kmene horní duté žíly, případně 10–12 mm při

spojce s brachiocefalickou žílou. V současnosti se používá litá protéza z ePTFE, konstrukce s prstenci zaručuje odolnost proti kompresi v mediastinu. Naložení svorky na do té doby průchodnou žílu vede k poměrně vážným změnám hemodynamiky v oblasti hlavy a krku a k narušení intrakraniální cirkulace. Nitrolební tlak může stoupnout nad bezpečnou mez a vyvolat ireverzibilní mozkový edém nebo lokální poruchu cirkulace. Precizní balance tekutin, miniheparinizace před výkonem a další dávka 0,5 mg/kg heparinu před naložením svorky minimalizují uvedená rizika. Použití vnitřního shuntu proto není pokládáno za nezbytné, není obecně indikováno. Při rekonstrukci kolateralizované stenózy či při starším uzávěru VCS toto nebezpečí nehrozí (5).

Resekce aorty

Infiltrace aorty představuje obligátní kontraindikaci resekce. Pokud by však infiltrace aorty byla jedinou překážkou v odstranění tumoru bez potvrzených uzlinových metastáz a bez prokázané generalizace, je resekce aorty onkologicky akceptovatelným výkonem. Plicní karcinomy infiltrují vlevo descendentní aortu, nádory levého hlavního bronchu oblouk v oblasti Botallova ligamenta. Podle hloubky invaze a velikosti postiženého obvodu aorty lze infiltrace řešit subadventiciální disekcí, částečnou resekci stěny se záplatou nebo tubulární resekci postiženého úseku aorty. Při subadventiciální disekci nádoru se odstraňuje aortální adventicie infiltrovaná tumorem „en bloc“ s nádorem. Takový postup však nezaručuje R0 resekci, proto je i procento časných lokálních recidiv vysoké. Oba další způsoby operace, tj. parciální resekce stěny aorty se záplatou i tubulární resekce segmentu aorty s rekonstrukcí protézou, jsou spojeny s rizikem ischemického poškození míchy a útrobu pod místem operace. V elektivní chirurgii a především v hraniční indikaci je žádoucí zabezpečení perfuze tkání distálně od místa rekonstrukce. Japonští autoři preferují dočasný by-pass přemostující místo resekce, Klepetko (1999) používá mimotělní oběh. K založení dočasného aorto-aortálního by-passu je možno použít cévní protézu, aortální kanyly s několika decimetry hadice nebo Gottův shunt (6).

Resekce obratlů

Grunewald sice řadí takové plicní nádory infiltrující páteř mezi T42, tedy definitivně

neresekeabilní, přesto je sám autorem sdělení o totální vertebrektomii a hemivertebrektomii. Ve světové literatuře se vyskytuje několik prací referujících o takových operacích, nicméně dlouhodobé výsledky nejsou uspokojivé a podporují obecný názor na zdrženlivý přístup. Metodika částečné vertebrektomie byla propracována několika autory. Jde zejména o jednodušší operace ve smyslu tangenciální resekce obratlových těl. Složitější operace jako hemivertebrektomie, náhrady těla obratle či celého obratle (obratlů) vyžadují dnes už běžně dostupné speciální materiály a instrumentarium k udržení stability páteře. Většina kombinovaných operací plic a páteře byla popsána u nádorů Pancoastova typu. Běžný rozsah operace s resekci transversálních výběžků byl rozšířen na těla obratlů, jejich oblouky a kloubní výběžky. Intraspinální propagace je zásadní kontraindikací operace.

Karinální resekce

Techniku karinálních resekci popsal Grillo (7). Nejlepší výsledky dává resekce postiženého úseku s anastomózou koncem ke konci. Možnosti uvolnění průdušnice jsou limitovány uložením v hrudníku, poměrně pevnou fixací jak proximálně tak distálně a segmentálním charakterem cévního zásobení. Proto se za maximum délky resekce v hrudním úseku považuje 6 cm. Rozeznáváme 3 základní typy karinálních resekci:

- karinální pneumonektomii, tedy odstranění plicního křídla a bifurkace průdušnice spolu s tumorem a anastomózu mezi průdušnicí a hlavní průduškou ponechané plice,
- karinální lobektomii, tj. odstranění horního laloku plice s hlavní průduškou a bifurkací. Anastomózovány jsou trachea a kontralaterální hlavní bronchus a do takto rekonstruovaných dýchacích cest je implantován bronchus ponechaného laloku stejné strany,
- limitovanou (vlastní) karinální resekci, která šetří obě plice. Spojené hlavní průdušky jsou anastomózovány s pahýlem průdušnice.

Nezbytným předpokladem úspěchu karinální resekce je pečlivá selekce nemocných a zejména přesný staging. Nemocní s mediastinální lymfadenopatií mají minimální šanci na dlouhodobé přežití, i když moderní kombinované léčebné režimy nepatrně zlepšily jejich vyhlídky.

Resekce levé předsíně

Prorůstání centrálních nádorů plice do levé předsíně podél plicních žil není vzácné. Limitované resekce lze uskutečnit vcelku jednoduše na svorce tangenciálně naložené na síň. Vpravo lze dodatečný prostor pro naložení svorky získat prostřížením mezokardiálního závěsu mezi dolní plicní žilou a dolní dutou žilou a rozpreparováním mezisíňového septa. Vlevo nelze podobný manévry uplatnit, ale prostor pro bezpečné naložení svorky je zde větší. Při komedonovitém růstu nádoru do předsíně je použití mimotělního oběhu pravidlem.

Operace při stejnostranné mediastinální lymfadenopatii (N2 dle TNM)

Maligní lymfadenopatie mediastina představuje závažný negativní prognostický faktor. Prognóza neléčených je špatná, medián přežití je přibližně 7 měsíců. Kompletní resekce dává šanci až na 30% přežívání v případě postižení pouze jedné uzliny mediastina (single node disease), při minimálním postižení uzlin mediastina (klinicky neprokázaném, objeveném až při operaci) a při T1 primárním tumoru. Naproti tomu dlouhodobé výsledky operovaných, kteří mají radiograficky patrné uzliny (bulky disease) a v definitivním preparátu prokázaný extrakapsulární růst metastáz, jsou neuspokojivé. Pětileté přežití nedosahuje 10%, většina nemocných zemře do 3 let od operace na generalizaci, která tvoří přibližně 80% všech recidiv. Tato čísla jasně ukazují, že chirurgie jako samostatná modalita nemá v terapii stadia IIIA/N2 místo. Otázka přístupu k léčbě nemocných ve stadiu IIIA je předmětem permanentní diskuse na všech odborných fórech jak evropských, tak světových. Aktuální doporučení jsou shrnuta v ESMO guidelines a v NCCN standardech, bohužel, nejsou jednoznačná ani zavazující (4, 5). Jisté je, že v případě kurativního záměru léčby nelze indikovat žádnou z modalit samostatně, a že rozhodování o tom, zda záměr léčby bude kurativní nebo paliativní, musí mít v rukou multidisciplinární tým s dostatečným diagnostickým, klinickým a přístrojovým zázemím. Kompletní resekce je jedním z nejsilnějších prediktorů dobré prognózy, proto bylo stadium IIIA/N2 subklasifikováno do 3 podstadií:

- Stadium náhodné, nepoznané, nepředvídané (incidental, unforeseen) N2 nemoci, kam řadíme pozitivní nález v mediastinálních uzlinách po (při) resekci, která byla provedena po adekvátním předoperačním stagingu. Cílem ESMO doporučení je minimalizovat takovou situaci, proto se doporučuje rutinní PET CT v rámci definitivního stagingu stadia III. Solitární PET pozitivní léze je třeba ověřit stejně jako PET negativní nálezy u tumorů větších jak 3 cm, centrálních lézí, cN1 a uzlin větších jak 10 mm v kratší ose. NCCN tento požadavek nemá. Po provedené resekci by měla následovat adjuvantní chemoterapie, pro přínos adjuvantní radioterapie po R0 resekci nejsou tvrdá data, měla by být zvažována individuálně v případě inkompletní (R1, R2) resekce.
- Stadium potenciálně resekabilní (s rizikem nekompletní resekce). Sem patří minimální, jednoetážové postižení N2 uzlin, Pancoastův tumor T3/N2, selektivně také centrálně uložené nádory T3N2. (Tumory T3 N1, T4N0-1 jsou také potenciálně resekabilní, ale jejich problematika je determinována parametrem T). Pro tento rozsah nemoci je možné indikovat neadjuvantní chemoterapii následovanou resekci, indukční chemoradioterapii + resekci nebo definitivní chemoradioterapii, tu pak preferenčně v konkomitantním režimu. Nejsou jasná data, která by po indukčním režimu obecně jako lokoregionální modalitu favorizovala resekci oproti radioterapii, spíše naopak. Jistou superioritu operační léčby nad zářením vykazují studie v případě parenchymšetrících resekci a jednoetážového postižení N2 uzlin.
- Stadium neresekabilní N2 nemoci: bulky či multietážové postižení zjištěné (a biopticky ověřené) při primárním stagingu. V takových případech lze indikovat resekční léčbu po indukční léčbě (chemoterapii, chemoradioterapii) v případě downstagingu nemoci (8).

Závěr

Samotná chirurgie nemá v předléčebné rozvaze stadia III místo, ale je respektovanou součástí kombinovaných protokolů ve stadiu IIIA nemalobuněčné plicní rakoviny za těchto okolností:

- Resekce bývá indikována primárně u T3N1, T4N0-1 nádorů a u předoperačně nepoznané mediastinální lymfadenopatie (T1-4N2). Už probíhající resekce by měla být dokončena, ve všech popsaných situacích by měla následovat adjuvantní chemoterapie. Radioterapie by měla být zvažována individuálně při nekompletní resekci, víceetážovém postižení uzlin či extrakapsulární propagaci metastáz v uzlinách.
- Jednoetážové postižení uzlin mediastina prokázané předoperačně může být řešeno podobně jako předchozí skupina, tedy primárně chirurgicky, nebo operováno po indukci (chemoterapie, radiochemoterapie), z lokoregionálního hlediska vykazuje chirurgie superioritu před radioterapií za předpokladu parenchym-šetrčího výkonu (lobektomie) a nízké perioperační mortality na pracovišti. Pokud nebyla radioterapie součástí indukce, není standardem ani v pooperačním období, ale opět by měla být zvažována při riziku lokálního relapsu (R+ resekce, extrakapsulární, víceetážové či druhostranné postižení uzlin v definitivním preparátu) (7).
- Pro nádory Pancoastova typu je konkomitantní chemoradioterapie sledovaná chirurgií metodou volby, podobná strategie může být použita pro potenciálně resekabilní T3 a T4 tumory (T3N1-2, T4N0-N1) (8).
- Pro víceetážové non-bulky postižení mediastinálních uzlin neexistuje jednoznačné doporučení, obvykle jsou nemocní směřováni k definitivní chemoradioterapii, resekci lze indikovat po indukci (chemoradioterapie, chemoterapie) při dobré odpovědi (9).
- Je-li kurativní záměr léčby, PET CT by mělo být součástí předléčebného stagingu. Uzlina či léze exkludující kurativní léčbu (N3, M1) by měly být biopsicky verifikovány, ať už miniinvazivně či chirurgicky.
- Pokud akceptujeme primární resekci u minimálního či jednoetážového postižení uzlin, potom při PET negativě mediastina či při jedné pozitivní uzlině stejné strany s ohledem na vysokou negativní prediktivní hodnotu PET CT ztrácí invazivní staging mediastina význam. Definitivní a relevantní informace získáme při resekci.
- Kompletní resekce je dána všemi negativními resekčními okraji a negativitou nejproximálnějších mediastinálních uzlin (10).
- Sublobární resekce jsou ve stadiu III výjimkou, typickým výkonem by měla být typická či bronchoplastická lobektomie (bilobektomie) s tolerovaným perioperačním rizikem do 3%, pneumonektomie by měla být výjimečným východiskem z nouze u hraničních nálezů neřešitelných jinak, s operační mortalitou do 8% (11).
- Součástí každé resekce pro nemalobuněčnou plicní rakovinu stadia III je adekvátní mediastinální lymfadenektomie.
- Existují akutní, paliativní či salvážové indikace chirurgie, (rozpad tumoru, krvácení,...), které nerespektují ani stadia, ani typická doporučení.
- Operace je nejlepší stagingovou procedurou pro parametry T a N.

LITERATURA

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the 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.
2. Vansteenkiste J, Crin L, Doores C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25: 1462–1474.
3. Klein J. Chirurgie karcinomu plic. Grada Publishing Praha 2006: 218.
4. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, Westeel V, Stahel R, Felip E. S. Peters & Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1573–1588.
5. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology. 2014; Version 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
6. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 433–439.
7. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1807–1812. [PubMed]
8. Setzer M, Robinson LA, Vronis FD. Management of locally advanced Pancoast (superior sulcus) tumors with spine involvement. *Cancer Control*. 2014; 21(2): 158–167.
9. Eberhardt WE, Gauler TC, LePechoux C, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer* 2013; 82: 83–89.
10. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25–33.
11. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1424–1430.

Kombinované torakokardiochirurgické výkony

Marek Szkorupa¹, Petr Šantavý², Josef Chudáček¹, Čestmír Neoral¹, Jan Hanuliak¹

¹I. chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

²Kardiochirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

Úvod: Existuje úzká skupina nemocných, u nichž je diagnostikováno současné srdeční a plicní chirurgické onemocnění. Častěji je primárně nalezeno srdeční onemocnění a v rámci předoperační přípravy je jako náhodný nález zjištěna plicní patologie. V druhém případě se jedná o primárně plicní tumor, u něhož je při předoperačním vyšetření nalezeno významné srdeční chirurgické onemocnění.

Metodika: Možnou metodou volby léčby je synchronní torakokardiochirurgický výkon, který řeší oba patologické nálezy v jedné době. Může mít však řadu úskalí v závislosti na typu kardiochirurgického výkonu a užití extrakorporálního oběhu, na ne zcela typickém operačním přístupu pro plicního chirurga a na provedení mediastinální lymfadenektomie v rámci stagingu plicního karcinomu.

Výsledky: Na I. chirurgické klinice a Kardiochirurgické klinice Olomouc bylo od roku 2011–2016 provedeno 10 synchronních torakokardiochirurgických výkonů. 7× byl proveden aortokoronární bypass, 1× náhrada chlopně, 1× ascendentní aorty a 1 exstirpace myxomu levé síně, 5× byl výkon proveden v mimotělním oběhu. Z pohledu plicního chirurga byla 6× provedena lobektomie, 1× pulmektomie, 2× extraanatomická resekce a 1× enukleace. 6× se jednalo o plicní karcinom, 1× karcinoid a 3× benigní nález. Mortalita byla nulová a morbidita nezávažná.

Závěr: Synchronní torakokardiochirurgický výkon je možnou metodou volby u současně zjištěného chirurgického srdečního a plicního onemocnění. Přednost má výkon do rozsahu lobektomie bez mediastinální lymfadenopatie u karcinomu plic, provedení kardiochirurgického výkonu bez užití mimotělního oběhu a v případě užití mimotělního oběhu má přednost plicní resekce před kardiochirurgickým výkonem.

Klíčová slova: plicní resekce, aortokoronární bypass, mediální sternotomie.

Simultaneous pulmonary resection and cardiac surgery

Introduction: There is a small group of patients in which simultaneous surgical heart disease with surgical pulmonary pathology are diagnosed. More frequently, heart disease is detected primarily and pulmonary pathology is detected pre-operatively as an incidental finding. Conversely, in other patients, lung cancer is diagnosed primarily and significant cardiac surgical disease is discovered during the pre-operative examination.

Methods: A treatment option is synchronous pulmonary resection and cardiac surgery, which treats both pathological findings at one time. This treatment may have several pitfalls, depending on the type of cardiac surgery and the use of extracorporeal circulation, as well as on a not quite typical operational approach for the pulmonary surgeon and on performance of mediastinal lymphadenectomy to stage the pulmonary tumour.

Results: Ten synchronous pulmonary resections with operations of the heart were performed from 2011 to 2016 at the First Surgical Clinic and Cardiac Surgery Clinic in Olomouc. Coronary artery bypass (CABG) was carried out seven times, one valve replacement and one ascending aorta replacement were performed, as well as one extirpation of left atrial myxoma. The surgery was carried out in extracorporeal circulation five times. From the pulmonary surgeon's point of view, a lobectomy was performed six times, a pneumonectomy was carried out once, an extraanatomical resection two times and one enucleation was performed. Lung cancer was found in six patients, carcinoid in one and three patients had a benign diagnosis. There was zero mortality and no severe morbidity in this group.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marek Szkorupa, Ph.D., szkorupm@fnol.cz

I. chirurgická klinika fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Článek přijat redakcí: 27. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 2. 8. 2016

Conclusion: Synchronous pulmonary resection with heart surgery is the method of choice for patients in which surgical heart disease, as well as pulmonary disease, is detected simultaneously. In patients with pulmonary tumour without mediastinal lymphadenopathy, resection in the extent of a lobectomy is favored. Cardiac surgery without extracorporeal circulation is preferred. Pulmonary resection takes precedence over cardiac surgery in the case of extracorporeal circulation.

Key words: pulmonary surgical procedures, coronary artery bypass, median sternotomy.

Úvod

Nádorové onemocnění plic postihuje obvykle nemocné nad 60 let. S vyšším věkem je spojen i vyšší výskyt komorbidit, se kterými se tyto nemocní léčí. Mezi nejčastější přidružená onemocnění patří chronická obstrukční plicní nemoc (30–56 %), diabetes mellitus (9–26 %), ischemická choroba srdeční (15–31 %), ale i výskyt dalších zhoubných novotvarů (až 15 %). Věk a výskyt více než dvou komorbidit je hodnocen jako nepříznivý prognostický faktor přežívání u plicního karcinomu. Kromě samotného zkrácení délky života, vyplývající z možných komplikací přidružených onemocnění, ovlivňují komorbidit také možnost volby typu a podání léčby a je zde i riziko předčasného ukončení léčby plicního karcinomu (1–3).

Naproti tomu jen velmi málo pacientů je postiženo současným výskytem chirurgického srdečního a plicního patologického nálezu (cca 0,5 % z kardiokirurgických nemocných) (4). O to důležitější pak je, vzhledem k takto významnému kombinovanému postižení, určit, jaký algoritmus léčby bude pro tyto pacienty nejvhodnější. Jedná se přitom o nemocné, kteří byli již primárně indikováni ke kardiokirurgickému výkonu a v rámci předoperačního vyšetření byl zjištěn plicní nádor, resp. patologické ložisko nejasné etiologie. Druhá skupina pak představuje pacienty s již známým plicním tumorem, nejčastěji primárně plicním karcinomem, u kterých byla naopak zjištěna významná srdeční vada, či pokročilá ischemická srdeční choroba, indikovaná ke kardiokirurgické intervenci.

Nabízí se prakticky 4 možnosti postupu u této skupiny nemocných. Prvním je provedení perkutánní koronární angioplastiky, resp. zavedení stentu v případě, že je radiologicky schůdná, a následně s odstupem 6 týdnů až 3 měsíců je indikována plicní resekce. Další, již dvoudobé postupy, představují předřazený plicní, resp. kardiokirurgický výkon, následovaný v druhé

době druhým výkonem. V případě předřazeného plicního výkonu existuje riziko instability kardiálního onemocnění a ohrožení nejen perioperačně, ale i pooperačně vznikem kardiální ischemie či srdečního selhání. V druhém případě je sice výhodou kardiální stabilizace nemocného, ale riziko představuje onkologické prodloužení, odložení onkochirurgické operace a progresu nádoru. Nelze pominout také fakt dvojí zátěže anesteziologické, chirurgického přístupu, operační zátěže, bolesti a i ekonomický dopad dvou výkonů. Možnost volby chirurgického přístupu je na druhé straně také výhodou, představující chirurgický komfort a dostatečnou onkochirurgickou radikalitu při provedení mediastinální lymfadenektomie v případě operace plicního karcinomu. Poslední možností je provedení kombinovaného postupu, tedy kardiokirurgické a torakochirurgické operace synchronně, v jedné době, z jednoho operačního přístupu. První reference o synchronních výkonech byly publikovány Daltonem v roce 1977 a Girardetem v roce 1981. Piehler v roce 1985 referoval soubor 43 pacientů, z nichž 41 podstoupilo kombinovaný výkon mediální sternotomií s přijatelnými výsledky (5–7). Přesto není tento postup všeobecně přijímán s výhradami k vyššímu riziku perioperačního a pooperačního krvácení, imunologické odpovědi organismu na mimotělní oběh (MTO) a možnému podhodnocení stagingu karcinomu plic při nedostatečné mediastinální lymfadenektomii (8, 9).

Autoři hodnotí kombinovaný postup u souboru pacientů operovaných na I. chirurgické a Kardiokirurgické klinice v letech 2011–2016.

Soubor

Na I. chirurgické klinice a Kardiokirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc bylo tímto kombinovaným synchronním výkonem operováno 10 nemocných v období leden 2011–květen 2016. V souboru bylo 8 mužů a 2 ženy s průměrným věkem 69 let (59–79). V šesti případech

se jednalo o primárně diagnostikované srdeční chirurgické onemocnění s náhodným plicním nálezem a u čtyř pacientů byl zjištěn plicní tumor a při předoperačním vyšetření významná srdeční chirurgická patologie. Z kardiologického hlediska se jednalo nejčastěji o ischemickou chorobu srdeční s indikací aortokoronárního bypassu, dále chlopenní vady – aortální stenóza, kombinovaná aortomitrální vada a aneurysma ascendentní aorty s indikací její náhrady. Plicní patologie představovala nejčastěji předoperačně ověřený plicní karcinom (5x), 1x karcinoid. Ve čtyřech případech se nepodařilo plicní nález ověřit, 1x s podezřením na metastázu kolorektálního karcinomu a ve 3 případech se jednalo o plicní ložisko nejasné primární etiologie. Všichni nemocní prošli standardním předoperačním vyšetřením včetně podrobného kardiologického a pneumologického, zahrnujících koronarografii, echokardiografii, bronchoskopii, CT a PET CT vyšetření k vyloučení diseminace nádorového onemocnění do lymfatických uzlin nebo vzdálených orgánů, funkčním plicním a zátěžovým vyšetřením (spirometrie a spiroergometrie). Všichni nemocní také prošli indikační komisí se zhodnocením nálezů a určením plánovaného výkonu.

Kontraindikačním kritériem byl především limit torakochirurgického výkonu. Z kombinovaného výkonu byli vyloučeni nemocní se známou mediastinální lymfadenopatií a výkonem vyžadujícím levostrannou dolní lobektomii ze sternotomie.

Všichni nemocní byli operováni v celkové anestezii se selektivní intubací a ventilací do kontralaterální plíce. Standardním přístupem (8x) byla mediální sternotomie s perikardiotomií a širokým otevřením pleurální dutiny postižené plíce, následované ověřením plicního ložiska v případě, že nebylo ověřeno předoperačně. U dvou pacientů byla použita technika kardiokirurgického bypassu typu MIDCAB (bypass levé mamární tepny na ramus interventricularis

anterior cestou minitorakotomie parasternálně, prodloužená na anterolaterální torakotomii u torakochirurgického výkonu při předoperačně verifikovaném plicním nádoru levé plíce). Pokud byl indikován kardiochirurgický výkon v extrakorporálním oběhu, pak byla primárně provedena plicní resekce a poté kardiochirurgická část operace. V případě off-pump kardiochirurgického výkonu (bez mimotělního oběhu), byl tento předřazen plicní resekci. Pohrudniční dutina i mediastinum byly standardně drénovány.

Po výkonu byli pacienti umístěni na kardiochirurgickou jednotku intenzivní péče, extubováni po kardiorespirační stabilizaci stavu. Drény byly extrahovány v závislosti na odpadu a rentgenové kontrole srdce a plic. Pacienti byli z nemocnice propuštěni s pokračující lůžkovou péčí a rekonvalescencí. Histologický nálezk onkologických pacientů byl konzultován pneumoonkologem a byla indikována další léčba v závislosti na jeho výsledcích.

Výsledky

V souboru jsme nezaznamenali žádné úmrtí. Stejně tak nebyla nutná revize ať pro pooperační krvácení či z jiné indikace. Morbidita byla nezávažná – fibrilace síní bez nutnosti kardioverze ve třech případech, prolougování air-leak v jednom případě, pneumotorax bez nutnosti hrudní drenáže 1x, podezření na SIRS 1x, fluidothorax s punkcí 2x. U všech pacientů došlo k primárnímu zhojení rány. Mimotělní oběh byl použit u pěti nemocných, kdy byla primárně předřazena plicní resekce. 5x jsme operovali off-pump. 7x byl proveden aortokoronární bypass, 1x náhrada chlopně a 1x náhrada ascendentní aorty a 1x exstirpace myxomu

levé síně. Z pohledu plicního chirurga byla provedena 6x lobektomie, 1x pulmektomie, 2x atypická resekce a 1x enukleace ložiska. 7x bylo operováno na levé plíci a 3x vpravo. Histopatologický nálezk prokázal primární plicní karcinom v 6 případech (3x adenokarcinom, 1x adenoskvamozní karcinom, 2x spinocelulární karcinom), 1x typický karcinoid, 2x plicní infarkt a 1x hamartom. U 2 pacientů s karcinomem plic bylo prokázáno postižení lymfatických uzlin etáže N1, u jednoho pacienta vícečetné postižení uzlin N2, které nebylo diagnostikováno před operací. Nemocní s karcinomem jsou dále sledováni v pneumoonkologické ambulanci. U dvou byla indikována adjuvantní chemoterapie, jeden pacient byl k chemoterapii kontraindikován. Dva pacienti zemřeli v terminálním stadiu nemoci, jeden z nich při komplikaci související s akutní pankreatitidou. Přehled souboru nemocných podává tabulka 1.

Diskuze

Výhodou kombinovaného přístupu je především jedna anesteziologická a operační zátěž z jednoho přístupu (nejčastěji mediální sternotomie) a i nezanedbatelně nižší ekonomické náklady. Možnost vyřešit dva závažné patologické nálezy v jedné době u polymorbidních pacientů se jeví být největším pozitivem. Minimalizuje také riziko prodloužení a progresu plicního karcinomu. V případě dvoudobých výkonů se totiž jedná o odstup 4–6 (v případě radiologické angioplastiky) či spíše 12 týdnů mezi jednotlivými výkony (10).

Na druhou stranu však synchronní operace vyžadují přísnou selekci nemocných, kteří mohou z tohoto postupu profitovat. Jedná se

především o technické možnosti plicní resekce a provedení mediastinální lymfadenektomie. Ze sternotomie lze provést prakticky všechny typy resekcí, pouze levostranná dolní lobektomie je velmi obtížná, zejména bez útlu srdčních struktur, což může způsobit hemodynamicky významné změny nebo ohrozit již provedený bypass. Sternotomie také méně ovlivňuje pooperační plicní funkce a je lépe snášena pacienty stran pooperačních bolestí, než klasická torakotomie (11–13). Mediastinální lymfadenektomie ze sternotomie je proveditelná, nicméně s horším přístupem k uzlinám zadního mediastina, který je však možný transperikardiálním přístupem (4). Nedostatečné provedení mediastinální lymfadenektomie hrozí podhodnocením stagingu plicního karcinomu a rizikem časně nádorové progresu při neadekvátně zvolené protinádorové léčbě. Někteří autoři proto doporučují tzv. T řez, tedy sternotomii prodlouženou laterálně do torakotomie. Přináší výhodu dostupnosti a usnadnění plicní resekce, provedení mediastinální lymfadenektomie v plném rozsahu, nižšího rizika hemodynamické instability při manipulaci se srdcem, stejně tak nebezpečí nádorového rozsevu při manipulaci s plicním nádorem (no touch resekce). Nemocní s pozitivní mediastinální lymfadenopatií před operací by měli být vyloučeni z kombinovaného výkonu (14, 15).

Nejvíce diskutovanými kontroverzními otázkami v souvislosti se synchronními výkony je vyšší riziko peri a pooperačního krvácení v souvislosti s heparinizací při mimotělním oběhu, otázka alterace imunity a imunitní odpověď v souvislosti s MTO spolu s možností nádorové progresu při rozsevu nádorových buněk.

Tab. 1. Charakteristika souboru nemocných se synchronním torakokardiochirurgickým výkonem

Pohlaví	Lokalizace	Plicní resekce	KCH výkon	Histol. nálezk	pTNM	Stadium	Přežívání (měsíce)	MTO
M	LHL	LE	CABG 4x	karcinoid typický	T2aN0M0	IB	+ (50)	+
M	LDL	LE	CABG 1x MIDCAB	adenoca	T2aN0M0	IB	- Gener (14)	-
Ž	LP centrální	PE	exstirpace myxomu	spinoca	T2aN1M0	IIB	+ (11)	+
M	LDL	LE	CABG 1x MIDCAB	spinoca	T1bN1M0	IIA	+ (11)	-
M	LHL	enukleace	CABG 1x	hamartom			+	-
Ž	PHL	LE	náhrada asc. aorty	adenoskv.	T1aN0M0	IA	+ (2)	+
M	PHL	LE	náhrada aortomitr. chlopně	adenoca	T1bN0M0	IA	- Gener (26)	+
Ž	LHL	atyp resekce	CABG 3x	infarkt			+	+
M	PSL	atyp resekce	CABG 2x	infarkt			+	-
M	LDL	LE	CABG 1x MIDCAB	adenoca	T2N2M0	IIIA	+ (33)	-

LHL – levý horní lalok; LDL – levý dolní lalok; LP – levá plíse; PHL – pravý horní lalok; PSL – pravý střední lalok; LE – lobektomie; PE – pneumonektomie; CABG – aortokoronární bypass; MTO – mimotělní oběh; přežívání + žijící, – úmrtí

Vyšší výskyt peri a pooperačního krvácení je častěji popisován při heparinizaci v rámci MTO a v případech, kdy byl plicní výkon proveden až po kardiokirurgickém výkonu. V různých studiích dosahuje 0–15,8 %, s nutností chirurgické revize až v 11 % (15–17). S postupem času je vidět snaha minimalizovat riziko krvácení, jednak za cenu kardiokirurgické operace bez použití MTO (off-pump), pokud je to možné, nebo předřazením plicní resekce před kardiokirurgický výkon v případě použití MTO (4, 8, 9). V našem souboru se nevyskytlo významné peri nebo pooperační krvácení, včetně nutnosti chirurgické revize. Při nutnosti použít MTO jsme preferovali jako první plicní resekci.

Aspekt MTO je důležitý i z hlediska možného rizika šíření nádorových buněk a alterace imunitní odpovědi, nicméně podíl MTO na šíření nádorových buněk nebyl jednoznačně

prokázán. Někteří autoři popisují zlepšení dlouhodobého přežívání u pacientů s karcinomem plic, kteří podstoupili primárně plicní resekci následovanou srdeční operací s MTO oproti skupině s primárně provedenou kardiokirurgickou operací, ale v jiné studii nebyl zásadně prokázán vyšší výskyt recidivy resp. relapsu u nemocných s jinou malignitou v anamnéze, kteří následně prodělali kardiokirurgický výkon s MTO (18, 19). Možný podíl imunosuprese navozené MTO na progresi nádorového onemocnění je dán depresí buněčné imunity, snížením aktivity T buněk, NK buněk (natural killer – přirození zabíječi) a chemotaxe granulocytů spolu s neutropenií, lymfopenií a deplecí faktorů komplementu. Přes tento vliv MTO na imunitu pacienta nebyl prokázán podíl na progresi nádorového růstu či systémovém šíření nádoru. Navzdory

tomu je opět doporučován u kombinovaného postupu preferovat přístup off-pump nebo předřazení plicní resekce kardiokirurgickému výkonu (12, 13).

Závěr

Kombinovaný torakokardiokirurgický výkon u současně zjištěného chirurgického srdečního a plicního onemocnění představuje bezpečnou alternativu léčebného postupu za předpokladu selekce pacientů bez významných rizikových faktorů. Preferencí je výkon do rozsahu lobektomie s vyloučením dolní lobektomie vlevo ze sternotomie, provedení kardiokirurgického výkonu off-pump nebo předřazení plicní resekce před kardiokirurgickou operací při nutnosti mimotělního oběhu a kontraindikace pacientů s prokázanou mediastinální lymfadenopatií či rozsáhlým tumorem plic.

LITERATURA

1. Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC. Impact of age and comorbidity on non-small cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1447–1455.
2. Blanco JA, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalez AM, Martin IJ. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing*. 2008; 37(6): 715–718.
3. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(7): 1079–1085.
4. Dyszkiewicz W, Jemielity M, Piwkowski C, Kasprzyk M, Perek B, Gasiorowski L, Kaczmarek E. The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34(3): 531–535.
5. Dalton ML Jr, Parker TM, Mistrot JJ, Bricker DL. Concomitant coronary artery bypass and major noncardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978; 75: 621–624.
6. Girardet RE, Masri ZH, Lansing AM. Pulmonary lesions in patients undergoing open heart surgery: approach and management. *J Ky Med Assoc*. 1981; 79: 645–648.
7. Piehler JM, Trastek VF, Pairolero PC, et al. Concomitant cardiac and pulmonary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 90: 662–667.
8. Sabol F, Toporcer T, Kolesar A, Belak J, Luczy J. Surgical management of a patient with combined heart pathologies and lung cancer. A simultaneous coronary artery bypass surgery, aortic valve replacement, tricuspid valve repair and pulmonary resection. *Cor et Vasa*. 2014; 56(1): 75–79.
9. Dyszkiewicz W, Jemielity MM, Piwkowski CT, Perek B, Kasprzyk M. Simultaneous lung resection for cancer and myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass (offpump coronary artery bypass grafting). *Annals of Thoracic Surgery*. 2004; 77(3): 1023–1027.
10. Marcucci C, Chassot PG, Gardaz JP, Magnusson L, Ris HB, Delabays A, Spahn DR. Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting. *British Journal of Anaesthesia*. 2004; 92(5): 743–747.
11. Urschel HC Jr, Razzuk MA. Median sternotomy as a standard approach for pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 1986; 41: 130–134.
12. Prokakis C, Koletsis E, Apostolakis E, Panagopoulos N, Charoulis N, Velissaris D, Filos K, Dougenis D. Combined heart surgery and lung tumor resection. *Med Sci Monit*. 2008; 14(3): CS17–21.
13. Danton MH, Anikin VA, McManus KG, McGuigan JA, Campanali G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998; 13(6): 667–672.
14. Apostolakis E, Prokakis C, Koletsis E, Dougenis D. Median sternotomy for combined coronary artery bypass grafting and lung tumor resection: is it valid or not? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35(6): 1117; author reply 1117–1118.
15. Ciriaco P, Carretta A, Calori G, Mazzone P, Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 22(1): 35–40.
16. Brutel de la Rivière A, Knaepen P, Van Swieten H, Vanderschueren R, Ernst J, Van den Bosch J. Concomitant open heart surgery and pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995; 9(6): 310–313.
17. Tourmousoglou CE, Apostolakis E, Dougenis D. Simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer: what is the best surgical treatment strategy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014; 19(4): 673–681.
18. Rao V, Todd TRJ, Weisel RD, et al. Results of combined pulmonary resection and cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 342–347.
19. Canver CC, Marrin CA, Plume SK, Nugent WC. Should a patient with a treated cancer be offered an open heart operation. *Ann Thorac Surg*. 1993; 55: 1202–1204.