

Co by měl praktický lékař vědět o bronchogenním karcinomu

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

V přehledu autor uvádí zásadní informace o epidemiologii, diagnostice a léčbě bronchogenního karcinomu dle standardních postupů v České republice s využitím všech léčebných modalit dle histologie, rozsahu nemoci dle jednotlivých stadií TNM klasifikace. S využitím dalších výsledků laboratorních diagnostických postupů poukazuje na možnosti léčby tzv. biologickými prostředky a personalizaci léčby tohoto závažného onemocnění dle aktuálních poznatků.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, diagnostika, léčba.

What a general practitioner should know about bronchogenic carcinoma

The review provides essential information on the epidemiology, diagnosis, and treatment of bronchogenic carcinoma in accordance with standard procedures in the Czech Republic, utilizing all treatment modalities based on histology and disease extent according to the stages of TNM classification. Using additional results of laboratory diagnostic procedures, the article discusses options of treatment with biological agents and personalization of treatment of this serious disease in line with current knowledge.

Key words: bronchogenic carcinoma, diagnosis, treatment.

Epidemiologie

Zhoubné nádory plic a průdušek označované společně jako bronchogenní karcinom jsou jedním z nejčastějších maligních onemocnění ve světě, nejvyšší výskyt je udáván v Maďarsku, Česká republika zaujímá 13. místo na světě. V České republice je karcinom plic třetím nejčastějším nádorovým onemocněním (po vyloučení jiných zhoubných novotvarů kůže), u mužů se řadí na třetí místo po nádorech prostaty a kolorekta, u žen po nádorech prsu a kolorekta (1). V roce 2016 bylo v ČR diagnostikováno 6 782 nových případů karcinomu plic, výskyt je častější u mužů. V rámci ČR je karcinom plic nejčastější v Karlovarském a Ústeckém kraji. S ohledem na věk se karcinom plic nejčastěji vyskytuje v sedmém deceniu.

Většina případů karcinomu plic je diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění, více než 70 % je diagnostikováno v prognos-

ticky nepříznivých stadiích III a IV a více než polovina případů je zjištěna až ve stadiu metastatickém (obr. 1).

Karcinom plic je mezi onkologickými diagnózami v ČR nejčastější příčinou úmrtí. Relativní pětileté přežití je u obou pohlaví mírně nad 10 %, u stadia IV je to pouze 3 %. U mužů standardizovaná incidence i mortalita dlouhodobě klesají, zatímco u žen dochází k mírnému stabilnímu nárůstu, což patrně souvisí s prevalencí kuřáctví u jednotlivých pohlaví v čase. Data z Národního onkologického registru ukazují významný nárůst prevalence karcinomu plic, což je jistě důsledkem stabilizované mortality (obr. 2).

Mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu plic patří především kouření, riziko vzniku tohoto onemocnění koreluje s počtem vykouřených cigaret za den a délkou kuřáctví. Riziko vzniku karcinomu plic při ukončení kouření

významně klesá. Mezi další rizikové faktory patří expozice radiaci nebo jiným toxickým látkám, pozitivní rodinná anamnéza nebo přítomnost jiných onemocnění plic.

Morfologie

Pro praxi karcinom plic morfologicky představují nemalobuněčný karcinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) a karcinom malobuněčný (SCLC, small cell lung cancer), který se vyskytuje přibližně v 20 % případů a je prognosticky nepříznivý, zvláště v případě diagnózy ve stadiu extenzivního onemocnění. U NSCLC rozlišujeme karcinom skvamózní (25 %), adenokarcinom (38 %) a jiné neskvamózní typy NSCLC. U mužů je z NSCLC častější skvamózní karcinom, u žen je častější adenokarcinom (2).

Podrobně jsou histologické typy bronchogenního karcinomu uvedeny ve třetím



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D., jaromir.roubec@vtn.agel.cz

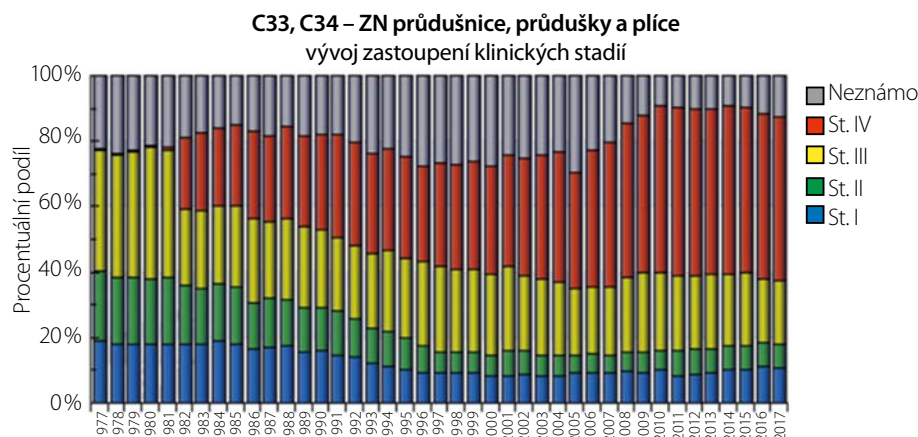
Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Revoluční 2 214, 741 01 Nový Jičín

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(1): 63–67

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2020

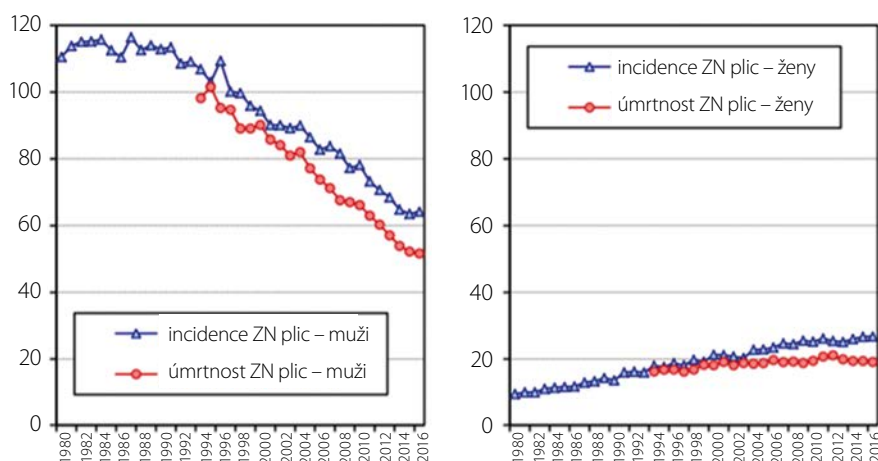
Obr. 1. Výskyt karcinomu plic dle stadií (1)



Analýzovaná data – N = 249926

Zdroj dat: ÚZIS ČR; <http://www.svod.cz>

Obr. 2. Zhoubné nádory plic a průdušek – standardizovaná incidence a mortalita (na 100 tisíc mužů/žen) (1)



vydání Mezinárodní klasifikace nemocí a příčin smrti. Dále jsou adenokarcinomy detailně histologicky klasifikovány dle IASLC/ATS/ERS a takto by měly být dle současných poznatků klasifikovány morfologicky.

Klinické manifestace nemoci

Klinické manifestace bronchogenního karcinomu kolísají od asymptomatického počátku nemoci i při pokročilém onemocnění až po výrazné subjektivní potíže a klinické projevy nemoci (tab. 1). Důležité je především na toto onemocnění myslet nejen u rizikových jedinců (3).

Tab. 1. Nejčastější symptomy nádorového onemocnění plic a průdušek

Místní příznaky karcinomu plic	Výskyt (%)	Celkové příznaky karcinomu plic	Výskyt (%)
Dušnost	50 %	Váhový úbytek	50 %
Bolest na hrudi	40 %	Slabost	40 %
Hemoptýza	35 %	Nechutenství	30 %
Chrapot	20 %	Paraneoplastické příznaky	15 %
Kašel	10 %	Horečka	10 %

- CT hrudníku a standardně horního abdomen, tj. včetně jater a nadledvin / PET-CT preferenčně, často i s PET/CT mozku nebo magnetická rezonance mozku, minimálně CT mozku,
- funkční vyšetření plic,
- projednání nálezu v multidisciplinárním týmu s určením stadia nemoci dle TNM, nyní 8. vydání z roku 2016 a určení terapeutického plánu.

Fakultativní vyšetření

- Videomediastinoskopie, videotorakoskopie, pleuroskopie nelze-li bronchoscopicky verifikovat,
- transparietální biopsie nebo jiné intervenční metody (biopsie periferních uzlin, jater, kostní dřeně, extirpace dosažitelné metastázy apod.),
- EBUS – endobronchiální sonografie, radiální sondou, EUS – esophageální endosonografie jinak obtížně dostupných struktur,
- scintigrafie skeletu v klinice indikovaných případech u některých neuroendokrinních nádorů po konzultaci s lékařem nukleární medicíny, ventilačně perfuzní scintigrafie plic, sonografie suspektních lokalit, rozšíření vyšetření dle klinického stavu a komorbidit,
- spirometrie a spiroergometrie s kalkulací uvažovaného chirurgického léčebného výkonu.

Laboratorní vyšetření tumorálních markerů

V případě bronchogenního karcinomu, především u nemalobuněčného karcinomu plic, není pro nízkou specifitu i senzitivitu toto laboratorní vyšetření rutinně využíváno. Větší význam může mít v případě karcinoidů a ostatních neuroendokrinních tumorů a malobuněčného karcinomu plic v úvodu diagnostiky a terapie a při monitorování léčby. Využívá se zejména stanovení denního odpadu hlavního metabolitu serotoninu, kyseliny 5-hydroxyindolové v moči za 24 hodin (5-HIOK) a stanovení chromograninu A a neuron-specifické enolázy (NSE).

Léčba

Terapie bronchogenního karcinomu potom stojí na výsledcích všech předchozích vy-

Tab. 2. TNM (zn. rozsah T tumor, N nodus – uzlina, M – metastázy) klasifikace karcinomu plic (4, 5); stadia I až III jsou považována za resekabilní za klinicky příznivých podmínek, stadia IIIB a IV za pokročilá, vyžadující systémovou léčbu

Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIIB	T1a–c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a–c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T1a–c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stadium IIIC	T3, T4	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a, M1b
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

šetřeních v závislosti na pokročilosti nemoci, výkonnostním stavu pacienta, jeho postoji k léčbě a možnostech ovlivnění jinak nepříznivého průběhu nemoci. Z tohoto důvodu jsou v dnešní době stanoveny léčebné postupy dle jednotlivých stadií nemoci a prediktivních faktorů a v dané době dostupných terapeutických metod, které se neustále precizují (tab. 2).

V zásadě se jedná o léčbu chirurgickou, léčbu zářením a dále tzv. **léčbu systémovou**, tj. chemoterapii, cílenou (target) léčbu, imunoterapii a jejich kombinace. Bohužel v některých pokročilých případech nebo překážkách na straně pacienta je nutno zvolit pouze symptomatický postup.

Chirurgická léčba

V poslední době platí konsenzus léčby chirurgické pro jednotlivá stadia nemoci I až IIIA. Prioritním léčebným postupem u stadia I **malobuněčného karcinomu plic** (NSCLC) je plicní lobektomie a systematická mediastinální lymphadenektomie (85 %). Menší výkon než lobektomie (segmentektomie) je vyhrazen pro pacienty, kde je limitujícím faktorem relevantní komorbidita, zejména funkční omezení. Zde je další možností kurativní stereotaktická radioterapie. Operační techniku volí chirurg, kdy se rozhoduje mezi videotorakoskopickým nebo otevřeným nebo videoasistovaným přístupem. Adjuvantní

chemoterapie může být ve zvláštních případech vysokého gradingu tumoru podána, ale není standardně ve stadiu I indikována. Riziko recidivy v tomto stadiu je kolem 30 % (6, 7).

Pro stadium II je standardním výkonem lobektomie opět s odstraněním lymfatických uzlin v hilu a mediastinu. Příznivou informací je negativita resekovaných mediastinálních uzlin i při klasifikaci tumoru T3N0, tedy R0 resekci. Návrat nemoci hrozí až v 50 % případů. Standardně je podávána adjuvantní chemoterapie (8).

Stadium nemoci IIIA je značně heterogenní. Zásadním faktorem je pravidelné postižení stejnostranných mediastinálních uzlin a lokální šíření nemoci. Je nutné detailní předoperační vyšetření a často posouzení rozsahu nemoci proběhne až peroperačním a pooperačním došetřením resekátu (6, 7, 8).

Vyšší stadia nemoci IIIB až IV jsou považována za neoperabilní se špatnou peroperační a pooperační prognózou. Standardně se zde používá výše zmíněná **léčba systémová** a často i paliativní radioterapeutická léčba, které mohou s dnešními možnostmi, jako jsou standardní stereotaktické radioterapeutické postupy a např. Leksellův gama nůž či Cyber knife prognózu nemoci prodloužit a zlepšit. Obvykle je ve stadiu III indikována konkomitantní (současná) nebo sekvenční chemoradioterapie s možnou následnou udržovací léčbou imunoterapií (6, 7, 8).

Vždy je zvažována chirurgická léčba tzv. Pancoastova tumoru nemalobuněčného nádoru v apexu plic (tzv. nádor horního sulcu).

Malobuněčný karcinom je chirurgicky řešen obvykle náhodně jako dříve neverifikovaná menší léze, ale zde je v každém případě nutná následná systémová léčba chemoterapií, popřípadě v kombinaci se zářením při verifikovaném postižení mediastinální nebo hilové uzliny.

Kurativní radioterapeutické postupy, stereotaktická radiochirurgie

Radioterapie je nedílnou součástí léčebných postupů karcinomu plic. S rozvojem technických možností se historicky povětšinou paliativní postup stal metodou kurativní, a to zejména ve stadiu I nemoci. V indikovaných případech může nahradit i chirurgické

řešení primárního nádoru. Stereotaktický radioterapeutický přístup a technická možnost dodání kurativní dávky do ložiska nádoru se již delší dobu dobře uplatňuje i v léčbě oligometastatického postižení (solitární metastázy v CNS a v nedávné době i v dalších lokalitách) dosahujícím stejného kurativního efektu jako léčba chirurgická. Stereotaktická radioterapie se stala pro inoperabilní pacienty z důvodu jejich komorbidit nebo kontraindikací ve stadiu I už standardním postupem. Nicméně po stereotaktické radiochirurgii zůstává stále neřešená otázka možného postižení spádových uzlin a časného nebo pozdního relapsu nemoci.

Pooperační radioterapie je indikována pouze pro pacienty v dobrém stavu při neradiální resekci histologicky klasifikovaných R1 nebo R2 uzlin, a nebo při pozitivním vyšetření resekční linie v sekvenčním nebo konkomitantním režimu s chemoterapií. U stadia IIIA N2 je pro využití pooperační radioterapie zpravidla nutné individuální posouzení pacienta po dokončení adjuvantní chemoterapie (7).

Radioterapie je vždy zvažována v případě lokálně pokročilého inoperabilního stadia NSCLC primárně v kurativním nasazení, preferenčně v konkomitanci s chemoterapií. V řadě případů mohou být oba terapeutické přístupy použity sekvenčně (7, 9, 10, 11). Optimální sekvenci zvolí multidisciplinární tým pro každého jednotlivého pacienta. Ne vždy je možno radioterapii v tomto případě vyhodnotit jako kurativní záměr a bude se jednat o paliaci.

Malobuněčný karcinom plic je ke konkomitantnímu ozáření indikován prioritně v limitovaném stadiu nemoci, kdy může být celý nádor zavzat do ozařovacího pole (7).

Chemoterapie

Od počátku 90. let, kdy klinik prakticky nerozlišoval mezi jednotlivými případy maligních nádorů v oblasti plic ve smyslu dále indikované léčby a uplatňovala se prakticky pouze léčba chirurgická u operabilních stavů a radioterapie v paliativním, málokdy kurativním nasazení, se stav v této oblasti systémové léčby podstatně změnil. Zatímco pacienti s rychlým průběhem nemoci, nejčastěji tehdy nemocní s dnes dobře popsáním malobuněčným kar-

cinomem plic, zmírali prakticky bez léčby do 4–5 měsíců od diagnózy a ti ostatní jen o něco později, se v dalších pozdních 90. letech začaly dobře klasifikovat jednotlivé histologické typy a rozlišovat zejména forma malobuněčného a nemalobuněčného karcinomu plic. V této době dostal onkolog účinnější cytostatika, z nichž zvláště etoposid a platinové deriváty nahradily dříve užívaný cyclophosphamid a vincristin a výraznějším způsobem příznivě ovlivnily rychlost průběhu nemoci a zasáhly i do kvality života po poněkud delší dobu přežívajících pacientů, kdy délka přežití dosáhla až dvojnásobku původního času, tedy 8–9 měsíců (9). Jako první cytostatika 3. generace se začal uplatňovat zásadnějším způsobem vinorelbin a taxany.

Nedostatkem této doby byla nemožnost přesněji zjistit rozsah nemoci, kdy opět zasáhl technický pokrok v zobrazovacích metodách, k radioizotopovým metodám se široce rozšířilo CT a v poslední době PET/CT vyšetření a magnetická rezonance.

Rozdílné chování, léčebné odpovědi a prognóza přežití se lišila v závislosti na histologickém typu nemoci, které začalo být blíže studováno a testováno v klinických studiích, upřesnily se jejich klinické rysy, rozvoj laboratorních metod dovolil jejich precizní diagnostiku a ujasnila se citlivost na nově zaváděná cytostatika (18). Univerzální léčba etoposidem a platinovými deriváty v monoterapii i dubletu byla opuštěna pro skvamózní a neskvamózní histologický typ a byla selektována cytostatika pro první linii léčby s mírně prodlouženým přežitím a odlišným průběhem, nežádoucími účinky a výsledky léčby (paclitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabine + platinové deriváty) (12, 13, 14, 15, 16, 18). Přesto ještě dlouho nebyla překonána doba přežití 1 roku, což se podařilo až v kombinaci chemoterapie s **prvním tzv. biologickým antiangiogenním prostředkem – bevacizumabem** (10).

Od roku 2009 ještě prošlo klinickými studiemi další cytostatikum, dnes široce používaný **pemetrexed**, který po upřesnění profylaktické medikace foláty a vitamínem B12 a premedikací kortikoidy před a v průběhu chemoterapie pro možnost výrazné doprovodné hematologické toxicity prokázal významné prodloužení přežití pacientů s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem.

Současně se chemoterapie výraznějším způsobem zapojila v **neoadjuvantním** (předoperačním) a **adjuvantním** (pooperačním) nasazení, kde prokázala význam v adjuvantním podání v prodloužení času do progresu (PFS – progression free survival) a celkovém přežití (OS – overall survival) a je až do současné doby standardem léčby v pooperačním období u indikovaných nemocných. Samostatnou kapitolou je současné použití chemoterapie s radioterapií, v již uvedené konkomitanci u stadia III nemalobuněčného karcinomu plic (6, 10, 11).

Dnes jsou zvládnuty běžné komplikace a **nežádoucí účinky chemoterapie**, zvracení antiemetiky a hematologická toxicita růstovými faktory s propracovaným a pečlivým sledováním průběhu cyklů chemoterapie i s možností zvládat těžké komplikace chemoterapie, jakou je febrilní neutropenie při poklesu bílých krvinek. Proto je i dnes chemoterapie stále základním léčebným prostředkem léčby této nemoci u nemocných bez řídících mutací vhodných k cílené léčbě nebo indikovaných k imunoterapii (7). Chemoterapii lze opakovat ve vybraných případech ve druhých a vyšších liniích léčby stejné nemoci bez zvláštního ohledu na věk a při dobrém výkonnostním stavu pacienta. Pro pemetrexed a antiangiogenní monoklonální protilátku bevacizumab je výhodou jejich možnost samostatného podávání dlouhodobě do progresu v **udržovací** (maintenance) indikaci po ukončené prvoliniové kombinované chemoterapii s těmito preparáty nebo v případě pemetrexedu v linii druhé po selhání jiné předchozí léčby a recidivě choroby (7, 8).

Léčba **malobuněčného** karcinomu ve všech stadiích této nemoci stojí na chemoterapii, kdy dlouhodobě používáme dublet etoposidu s cisplatinou nebo karboplatinou, méně pak taxanový dublet. Zatím malého pokroku bylo dosaženo při léčbě refrakterního onemocnění nebo i při recidivě primárně senzitivní nemoci (7). Nadějně jsou kombinace chemoterapie a imunoterapie v limitovaném i metastatickém stadiu nemoci malobuněčným karcinomem.

Na závěr je však nutno poznamenat, že tím není role chemoterapie ani v dnešní době vyčerpána, zejména pro možnost kombinace

s imunoterapií a dalšími léčebnými modalitami.

Vzhledem k poměrně krátké životní prognóze nemalobuněčného karcinomu plic lokálně pokročilého a metastatického stadia nemoci léčeného chemoterapií by měly být použity v 1. linii léčebné režimy s nejvyšší prokázanou účinností.

Cílená léčba (target terapie, terčová léčba)

Zásadní informace přinesl a dále přináší výzkum tzv. řídících mutací (onkogenních driverů), v přítomnosti jejich mutované (aktivní) formy máme již dostupnou a hlavně účinnou cílenou léčbu. Vyskytují se **zvláště u adenokarcinomů**. Snahou je tedy použít **cílenou léčbu** již v první linii. Jedná se tedy o nemoc mutovaného typu, jako jsou např. EGFR, ALK a ROS 1 pozitivní stav, kde je dnes primárně použita právě tato tzv. cílená léčba.

EGFR cílená léčba

Přirozená nemutovaná forma receptoru pro EGF (epidermal growth factor, EGF) v tyrosinkinázové doméně se označuje jako divoký (wild) typ. V případě diskutované nemoci, nemalobuněčného karcinomu plic, je jeho nejčastější formou. Inhibici EGF receptoru tyrosinkinázovým inhibitorem na jedné straně podstatně zvyšují dnes známé tzv. **senzitivní bodové mutace** nebo naopak inhibici receptoru brání vrozené nebo v průběhu léčby získané sekundární mutace způsobující rezistenci k léčbě TKI (12).

V normálních buňkách je EGFR-TK signalizace přísně regulována. U nádorových buněk je porušena regulace signální dráhy EGFR-TK, která je jedním z klíčových faktorů nekontrolovaného růstu.

V případě mutace genu EGFR to jsou tyrosinkinázové inhibitory (TKI) dnes již třetí generace, které překonávají primární (1 %), ale hlavně získané rezistentní mutace v průběhu léčby v tomto genu (až 60 %). Tato léčba v první linii přinesla prodloužení PFS a OS a zejména v udržení dobré kvality života během úvodní léčby TKI. Dobrý výkonnostní stav pacienta je vždy dobrým předpokladem k další léčbě. Bohužel tento typ mutace není přítomen u více jak 15–20 % pacientů kavkazské populace s adenokarcinomy.

Z této třetí generace (osimertinib, rociletinib, olmutinib, EGF816, ASP8273) se nyní dostává do klinické praxe osimertinib (dříve mereletinib, AZD9291). Jedná se o irreverzibilní TKI cílící na T790M rezistentní mutaci stejně jako na obvyklé EGFR-TKI senzitivní formy EGFR. Osimertinib je pro své vlastnosti indikován k léčbě nejen jako následná léčba po selhání TKI inhibitorů 1. a 2. generace, ale již do linie první.

ALK cílená léčba

Přítomnost translokace genu EML4-ALK (echinodermový s mikrotubuly asociovaný protein 4 – anaplastická lymfomová kináza) přítomný u 3–7 % adenokarcinomů a translokace genu ROS1 (přítomen v 1 % adenokarcinomů) umožňují dnes cílenou léčbu inhibitory ALK také již třetí generace (7).

Důsledkem této poruchy je zvýšená proliferace, tumorigeneze. Inhibice tyrozinkinázového receptoru indukuje apoptózu (buněčná smrt) nádorových buněk.

Léčebně se uplatňují již 3 generace ALK inhibitorů, zástupcem první generace ALK inhibitorů je crizotinib. V průběhu nádorové klonální evoluce vzniká však na tyrozinkinázové inhibitory rezistence různými mechanismy, které lze překonat dalšími generacemi ALK inhibitorů.

Zástupcem druhé generace ALK inhibitorů jsou alectinib, ceritinib a brigatinib. Alectinib je vysoce selektivní a potentní irreverzibilní inhibitor ALK a RET tyrosinkinázy s dobrým průnikem do mozku. Třetí generaci představuje lorlatinib navíc s aktivitou proti většině rezistentních mutací a přestavbě genu ROS1 a také ensartinib či entrectinib (44, 45, 46).

Nemalobuněčné spinocelulární karcinomy tuto výhodu v přítomnosti řídících mutací mají významně menší, pouze méně než 5 %. Aktuální vysvětlení je ve značné genetické komplikovanosti dlaždicobuněčného karcinomu. Snaha o nalezení onkogenních driverů specifických pro dlaždicobuněčný karcinom plic a nález cílené léčby zaměřené na různé signální dráhy u tohoto histologického typu zatím nebyla úspěšná.

Tímto výčtem není však budoucí možnost další cílené léčby zdaleka vyčerpána – předmětem dalšího výzkumu a perspektivního využití k léčbě jsou nově zjištěné genové aberace.

Imunoterapie

Imunoterapie je dnes již také standardní léčebnou modalitou u karcinomu plic (46). Imunoterapie check point inhibitory neboli inhibitory kontrolních bodů imunitního systému, monoklonálními protilátkami anti-PD1 a anti-PD-L1 (PD-(L)1 – receptor nebo ligand receptoru programované buněčné smrti) je indikována nebo předmětem klinického zkoušení v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií či anti-CTLA-4 protilátkami (ipilimumab, tremelimumab) u malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic (13).

Pro identifikaci vhodných nemocných pro imunoterapii v monoterapii je aktuálně validovaným biomarkerem účinnosti exprese PD-L1 (ligandu programované buněčné smrti), která se hodnotí imunohistochemicky s použitím celkového nádorového skóre (TPS – total proportion score) a výsledná exprese se udává v procentech. Pravděpodobnost léčebné odpovědi při imunomonomoterapii se zvyšuje s rostoucí PD-L1 expresí, ale i nemocní s PD-L1 negativními nádory mohou z léčby profitovat. Hledají se tak další biomarkery účinnosti imunoterapie, které pomohou zpřesnit identifikaci nemocných, jako například nádorová mutační nálož TMB (Tumor Mutation Burden) nebo mikrosatelitová instabilita (MSI).

Jejich podstatným účinkem je umožnit imunitnímu systému rozpoznat nádorové elementy a tyto účinně eliminovat. Aktuálně je imunoterapie u NSCLC indikována jako konsolidační terapie u pacientů s NSCLC stadia III po chemoradioterapii, v první linii metastatického NSCLC, dále po selhání chemoterapeutické léčby u pacientů ve stadiu IIIB a IV. U SCLC jsou check point inhibitory indikovány v první linii extenzivního onemocnění v kombinaci s chemoterapií nebo v udržovací fázi po ukončené chemoradioterapii.

Imunoterapie v léčbě karcinomu plic má obecně příznivou snášenlivost, zvláště v monoterapii, kdy je výskyt závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou nižší než u chemoterapie. Specifické pro imunoterapii jsou imunitně podmíněné nežádoucí účinky – endokrinopatie (porucha funkce štítné žlázy, insuficience funkce nadledvin, vzácně hypofysitida či diabetes mellitus 1. typu), kožní toxicita v podobě například vyrážky, svědění či

vitiliga, pneumonitida, kolitida, hepatotoxicita či vzácně renální, kardiovaskulární, muskuloskeletální či oftalmologická toxicita. Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků je reverzibilních, pokud jsou identifikovány včas a adekvátně léčeny obvykle kortikoidy (13).

Imunoterapie v léčbě NSCLC – dnes standardně používané checkpoint inhibitory v této indikaci jsou atezolizumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab (14, 15, 16).

Imunoterapie v léčbě SCLC

Pro léčbu malobuněčného karcinomu plic byla po dlouhá léta dostupná pouze chemoterapie. V roce 2018 byly publikovány první výsledky o účinnosti léčby imunoterapií u SCLC v první linii léčby. Atezolizumab je schválen pro léčbu extenzivního SCLC v kombinaci s etopozidem a karboplatinou, ve stejné kombinaci je doporučen pro léčbu extenzivního SCLC rovněž durvalumab. Imunoterapie se tak stává součástí léčby i u SCLC (17–25).

Intervenční léčebné metody

V průběhu léčby se může uplatnit řada intervenčních pneumologických postupů sloužících primárně jak k upřesnění diagnózy (např. kryobiopsie), tak k paliativnímu zvládnutí komplikací nádorového onemocnění (stentování, laserterapie, elektrokoagulace apod.).

Paliativní léčba

V některých případech již od počátku diagnózy nebo v jejím terapeutickém průběhu a závěru léčby musí být zvolen symptomatický léčebný postup, který může významným způsobem ulevit příznakům v terminální fázi nemoci. Nejlepší podpůrná léčba je v průběhu života nemocného podávána vždy.

Další linie léčby bronchogenního karcinomu

Důležitým faktorem pro osud nemocného je zvolení správné sekvence léčby, jejíž stanovení musí proběhnout krátce po úvodním došetření pacienta a následně během monitorace a případných relapsů během léčby s použitím dostupných informací a vyhodnocením na multidisciplinárním onkologickém týmu.

Literatura u autora
a na www.medicinapropraxi.cz