

Pokroky v radioterapii karcinomu plic

Milada Zemanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Zdravotně sociální fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

V léčbě plicní rakoviny je základní modalitou radioterapie, která má prokázaný léčebný prospěch v radikálních i paliativních indikacích až u 76 % všech nemocných. V České republice dlouhodobě nepřekračuje podíl nemocných s bronchogenním karcinomem léčených radioterapií 25 %. V případě klinicky inoperabilního nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) ve stadiu I je metodou volby stereotaktická radioterapie, která umožňuje lokální kontrolu až 90 % po třech letech a účinností je srovnatelná s operací, s lepší tolerancí. Pooperační radioterapie je vhodná v případě postižených mediastinálních uzlin. U lokálně pokročilého inoperabilního NSCLC je standardem konkomitantní chemoradioterapie podávaná souběžně s chemoterapií založené na dvojkombinaci cytostatik obsahující platinový derivát, neosvědčila se paušální eskalace dávky nad 60 Gy/6 týdnů pro vzrůst toxicity s vyšším rizikem úmrtí. Zlepšení výsledků léčby přinášejí technické inovace, jako je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), radioterapie řízená obrazem (IGRT) nebo sledování dýchacích pohybů v čase (4DCT). Jednoznačný přínos léčby protonovým svazkem nebyl zatím prokázán. U malobuněčného karcinomu je ve stadiu limited disease nejúčinnější konkomitantní chemoradioterapie, se začátkem ozařování nejpozději od třetího cyklu chemoterapie, v dávce 66 Gy/33 frakcích nebo hyperfrakcionace 2× denně po dobu 3 týdnů do dávky 45 Gy. Radioterapie se doporučuje i ve stadiu extensive disease jako konsolidační léčba po chemoterapii při velmi dobré léčebné odpovědi. V léčbě malobuněčných karcinomů je standardně doporučováno preventivní ozařování mozku, i když studie z poslední doby jako alternativu uvádějí pečlivé a časté sledování pomocí magnetické rezonance a včasnou léčbu v asymptomatickém stadiu. U NSCLC snižuje preventivní ozařování podíl nemocných s rozvojem metastáz v mozku z 30 na 8 %, ale prodloužení přežití tím nebylo prokázáno.

Klíčová slova: karcinom plic, konkomitantní chemoradioterapie, stereotaktická radioterapie, preventivní ozařování mozku.

Advances in radiotherapy for lung cancer

In treating lung cancer, radiotherapy is the basic modality, with an established therapeutic benefit in radical and palliative settings in up to 76% of all patients. In the Czech Republic, the proportion of patients with bronchogenic carcinoma treated with radiotherapy does not exceed 25% in the long run. In the case of clinically inoperable stage I non-small cell lung cancer (NSCLC), the method of choice is stereotactic radiotherapy that provides local control in as much as 90% after three years, and its efficacy is similar to that of surgery, while having better tolerance. Postoperative radiotherapy is suitable in the case of mediastinal lymph node involvement. In locally advanced inoperable NSCLC, the standard treatment is concomitant chemoradiotherapy administered simultaneously with platinum derivative-based combination chemotherapy; blanket dose escalation above 60 Gy/6 weeks has not proved its worth because of increased toxicity with a higher mortality risk. Improved treatment results have been made possible by technical advances, such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), image-guided radiation therapy (IGRT), or monitoring of respiratory motion (4DCT). No clear benefit has been shown for proton beam therapy so far. In limited-stage small cell carcinoma of the lung, concomitant chemoradiotherapy is most effective, with irradiation started no later than after cycle 3 of chemotherapy at a dose of 66 Gy/33 fractions or hyperfractionation to a dose of 45 Gy twice daily for 3 weeks. Radiotherapy is also recommended in extensive-stage disease as consolidation therapy after chemotherapy with very good therapeutic response. In treating small cell lung carcinoma, prophylactic cranial irradiation is standardly recommended although careful and frequent monitoring with magnetic resonance imaging and timely treatment in the asymptomatic stage have been reported as an alternative in recent studies. In NSCLC, prophylactic irradiation reduces the proportion of patients who develop brain metastases from 30% to 8%, but it has not been shown to prolong survival.

Key words: lung carcinoma, concomitant chemoradiotherapy, stereotactic radiotherapy, prophylactic cranial irradiation.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D., milada.zemanova@vfn.cz

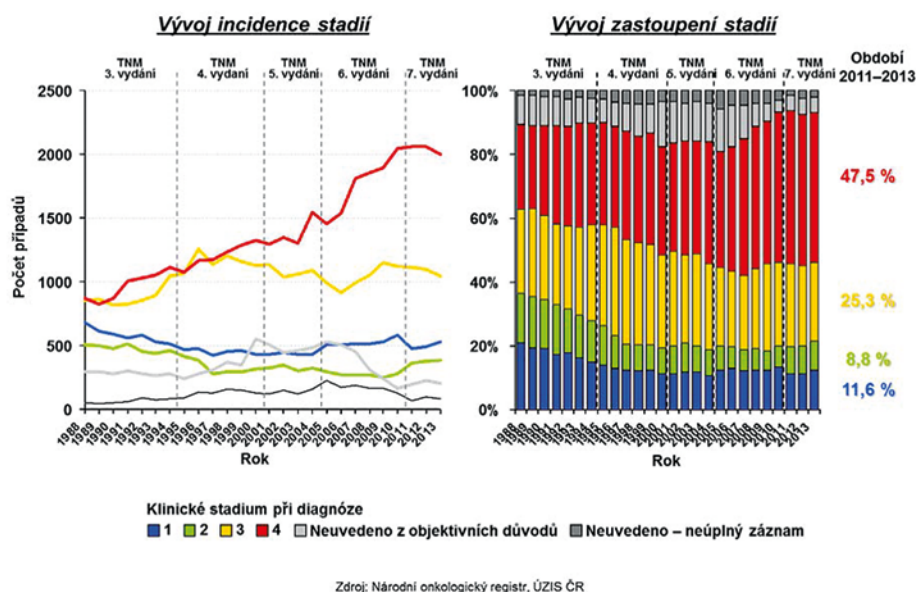
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 155–160

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 8. 7. 2018

Obr. 1. Vývoj zastoupení klinických stadií nemalobuněčného plicního karcinomu v ČR v letech 1988–2013



Úvod

Bronchogenní karcinom je v České republice příčinou téměř 5 a půl tisíce úmrtí ročně, poměr mortalita/incidence se pohybuje kolem 85 % (1). Příčinou je zejména převažující rozpoznání nádoru až v pokročilých stadiích III a IV (obrázek 1), kdy je dlouhodobá kontrola nemoci vzácností. V časném stadiu I a II je častou překážkou radikální chirurgické léčby špatný výkonnostní stav pacienta s funkčním postižením respiračního a kardiovaskulárního systému. Radioterapie je u plicních nádorů základní léčebnou modalitou, která přináší léčebný prospěch v radikálních i paliativních indikacích až u 76 % všech nemocných (2). V České republice dlouhodobě nepřekračuje podíl nemocných s bronchogenním karcinomem léčených radioterapií 25 % (1). Cílem tohoto článku je poskytnout přehled o možnostech a pokrocích moderní radioterapie v jednotlivých indikačních skupinách plicních nádorů.

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

Časně stadium NSCLC

V případě klinicky inoperabilního NSCLC ve stadiu I byla dlouhodobě alternativou chirurgického výkonu frakcionovaná radioterapie. Obvyklá standardní dávka je 60 Gy v 30 frakcích za 6 týdnů, která však má limitovanou účinnost s dosažením dlouhodobé kontroly přibližně 30–40 % po 3–5 letech (3). V posledních deseti letech bylo dosaženo významného pokroku použitím stereotaktické radioterapie. První ana-

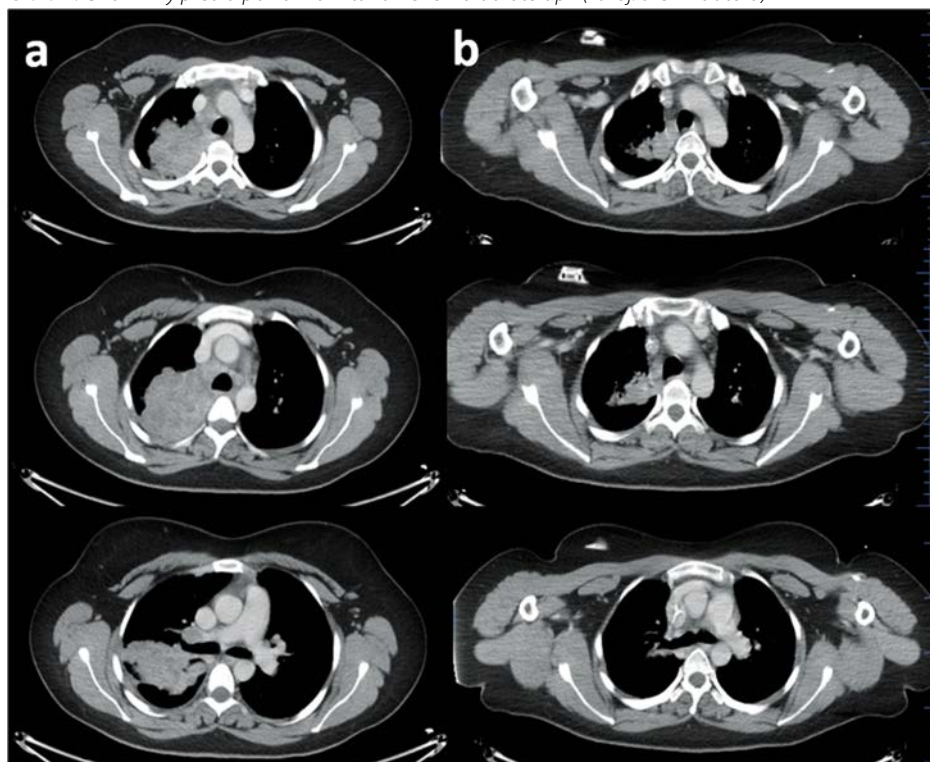
tomickou oblastí, kde se tato metoda uplatnila, byly nádory a nenádorové léze mozku, které bylo možno díky technice gamanože ozářit vysokou dávkou s milimetrovou přesností, s účinností obdobnou jako operace, takže se vžil název radiosurgery. S rozvojem ozařovací techniky jak v oblasti výpočetních algoritmů pro kalkulaci rozložení dávky, tak technických inovací umožňujícím prostorové modelování svazku záření (multileaf collimator) a kontrolu přesnosti zaměření svazku (con-beam CT nebo kyberkníže) se technika stereotaktické radioterapie rozšířila na další anatomické oblasti a byly definovány její charakteristické rysy: vysoká konformita svazku, která ale připouští slabou homogenitu v cílovém objemu, ostrý spád dávky do okolní zdravé tkáně, malý cílový objem – většinou nepřesahující maximální průměr 4 cm, vysoká dávka v jedné frakci nad 5 Gy, nízký celkový počet frakcí od 1 do 8, maximálně 10 ozáření, vysoká biologicky ekvivalentní dávka (BED) nad 100 Gy, mnohosvazková nebo kruhová aplikace řízená obrazem včetně sledování nádoru v průběhu dýchacích pohybů. Pro rozlišení od mozkové stereotaktické radioterapie se vžil název SBRT (stereotactic body radiotherapy) nebo název SABR (stereotactic ablative radiotherapy), což někteří autoři vnímají jako synonymum, některé publikace pojem SABR vyhrazují pro obzvláště vysoké jednotlivé dávky nad 12 Gy a minimální počet frakcí (4).

Stereotaktická radioterapie u nemalobuněčného karcinomu plic má nejširší pole působnosti v případě malých nádorů ve stadiu I, které

jsou inoperabilní z medicínských důvodů. Od počátku tohoto století byla publikována řada retrospektivních studií nebo studií fáze II s užitím SBRT, která dokladovala u klinicky inoperabilních periferních NSCLC ve stadiu T1-T2N0M0 lokální kontrolu až 90 % po třech letech sledování a minimální toxicitu (5). Teprve v minulém roce byly na konferenci WCLC (World Conference of Lung Cancer) prezentovány výsledky randomizované studie porovnávající konvenční standardní radioterapii v dávce 66 Gy v 33 frakcích nebo 50 Gy v 20 frakcích se stereotaktickou radioterapií 54 Gy v 3 frakcích nebo 48 Gy ve 4 frakcích u nemocných s inoperabilním nemalobuněčným karcinomem stadia I (6). Výsledek byl přesvědčivý, statisticky i klinicky významný. Lokální kontrola po 3 letech sledování byla u SABR téměř dvojnásobná (82 % vs. 45 %, HR 0,29; 95 % CI 0,13–0,66, $p = 0,002$) a významně lepší bylo i 3leté přežití (65 % vs. 35 %, HR 0,51; 95 % CI 0,29–0,91, $p = 0,020$). Tato studie potvrzuje stereotaktickou radioterapii jako jednoznačný standard léčby inoperabilního NSCLC ve stadiu I.

Opatrnost v dávkování je na místě v případě centrálních nádorů, protože bylo prokázáno, že stereotaktické ozařování nádorů umístěných méně než 2 cm v radiální vzdálenosti od hlavních a lobárních bronchů je spojeno s výrazně vyšším rizikem závažné radiační pneumotoxicity a stoupá i riziko úmrtí v důsledku léčby, zejména při překročení BED 210 Gy (7). V případě indikace stereotaktické radioterapie u centrálně umístěných nádorů je nutné volit nižší dávku na frakci v rozmezí 5–8 Gy.

Stereotaktická radioterapie časných NSCLC může konkurovat operaci. Důkazem je metaanalýza s využitím individuálních dat (8) dvou malých randomizovaných studií s akronymy „STARS“ a „ROSEL“, porovnávajících SBRT s operací v podobě lobektomie a uzlinového samplingu popř. lymfadenektomie u nemalobuněčných plicních nádorů všech histologických subtypů o velikosti do 4 cm. Nemocní byli randomizováni 1 : 1, v rameni s chirurgickou léčbou podstoupili otevřenou nebo thorakoskopicky asistovanou lobektomii se samplingem nebo disekcí mediastinálních uzlin. Celkem bylo randomizováno 58 nemocných, 27 k operaci, 31 k SBRT. V rameni s radioterapií byla ve studii STARS použita dávka 54 Gy ve třech frakcích po 18 Gy u periferních tumorů a 50 Gy v 4 frakcích po 12,5 Gy u centrálních tumorů, ve studii ROSEL nebyly

Obr. 2. CT snímky před a po konkomitantní chemoradioterapii (zdroj: archiv autora)

a) CT snímky plicního adenokarcinomu horního laloku vpravo – stadium T4N2M0 = IIIB
 b) CT snímky téhož pacienta po ukončené chemoradioterapii. Následně proběhla operace – lobektomie s mediastinální lymfadenektomií, reziduum adenokarcinomu 4,5 cm, stadium ypT2ypN0 = IB

centrálně uložené nádory léčeny. Celkové přežití po 3 letech bylo 95 % v rameni SBRT a 79 % v chirurgickém rameni. Rozdíl byl statisticky významný (log-rank $p = 0,037$, HR 0,14; 95 % CI 0,017–1,190). 3leté přežití bez recidivy bylo obdobné, 86 % v rameni SBRT a 80 % v rameni chirurgickém (NS). Co se týče nežádoucích účinků, SBRT je lépe snášeno, 3. stupeň toxicity byl zjištěn u 10 % léčených, a to dušnost nebo kašel u dvou pacientů (6 %), bolesti hrudní stěny u 3 pacientů (10 %), únava nebo zlomenina žebra u 1 pacienta (3 %). V rameni s operací bylo zaznamenáno jedno úmrtí, toxicita 3.–4. stupně u 44 % nemocných – dušnost 19 %, infekce 7 % a bolest hrudní stěny 15 %. To, že SBRT může být alternativním, ne-li výhodnějším léčebným postupem u časnějšího stadia NSCLC, by mělo být ověřeno rozsáhlejší randomizovanou studií III. fáze. Takové studie byly zahájeny, ale evropská studie skupiny EORTC byla uzavřena pro pomalé zařazování a s obtížemi v náboru pacientů se potýká i studie STABLEMATES. Kritika hrudních chirurgů vůči SBRT se týká jednak ozařování neverifikovaných lézí, kde je diagnóza stanovena na podkladě PET positivity a růstové progresy ložiska (několik případů ve studii STARS), a kde by účinnost SBRT mohla být nadhodnocena v důsledku přítomnosti benigní léze. Hrudní

chirurgové kritizují také absenci přesného uzlinového stagingu, s čímž je nutno souhlasit, na druhé straně případná adjuvantní terapie po operaci vyššího stadia zvýší přežití jen přibližně o 10 %. Kritika chirurgů se týkala ještě vysokého počtu otevřených lobektomií ve srovnání s torakoskopickými v této metaanalýze, což mohlo zavinit vyšší perioperační mortalitu a horší kvalitu života, než je dosahováno v chirurgických souborech s převahou VATS techniky u malých nádorů.

Pooperační radioterapie

Ozařování po radikální resekci plicního nádoru zhoršuje přežití léčených nemocných (absolutní snížení dvouletého přežití o 7 % (9). Tento negativní vliv záření je nejvíce vyznačen ve stadiích I a II a při uzlinovém stavu N0 a N1. Ozařování nemocných s postižením N2 je také kontroverzní, ale uvedená metaanalýza zahrnující data ze starších studií (v nichž nebyly použity moderní plánovací a ozařovací techniky) prokazuje v případě pooperačního ozaření (PORT) ve stadiu N2+ prodloužení doby do progresu, ale nikoli celkového přežití. Novější analýza databáze SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) již prokázala **prodloužení přežití** při podání u stadia N2+ (10) a PORT lze tímto případně

doporučit standardně. Optimální sekvence PORT nebyla stanovena – většinou se zařazuje až po adjuvantní chemoterapii. U pacientů v dobrém stavu lze indikovat těžší pooperační konkomitantní chemoradioterapii, bezpečnost takového postupu byla prokázána (11). V případě neradikálního výkonu (R1 nebo R2 resekce) je pooperační konkomitantní chemoradioterapie standardem opět v případě pacientů v dobrém celkovém stavu (12). Přijatelnou formou multimodálního postupu ve stadiu IIIA je také předoperační chemoterapie a pooperační radioterapie v případě perzistence postižení mediastinálních uzlin.

Lokálně pokročilé stadium (III) NSCLC

Léčba nemocných v tomto stadiu představuje závažný medicínský problém. I po radikální léčbě jsou velmi časté jak lokální recidivy, tak vzdálené metastázy, a 5leté přežití je zaznamenáno u méně než 20 % pacientů (1). Léčebný postup u lokálně pokročilého NSCLC přitom představuje široké spektrum různých kombinací známých léčebných modalit – operace, chemoterapie a radioterapie v různé sekvenci a načasování (13, 14, 15). Volba konkrétního postupu přitom nezávisí jen na aktuálním stavu pacienta, ale může se lišit v jednotlivých centrech podle lokálních standardů, vybavení, zdrojů a zkušeností.

Konkomitantní CHRT

Základní léčebnou modalitou u inoperabilního stadia NSCLC je radioterapie. Jak prokázala metaanalýza v British Medical Journal z roku 1995 (16), přidání sekvenční chemoterapie k radikální radioterapii prodlužuje přežití. V současné době volíme u nemocných v dobrém celkovém stavu s primárně inoperabilním nádorem jako standardní postup konkomitantní chemoradioterapii, která je účinnější než radioterapie samotná (17) nebo než sekvenční chemoradioterapie (18). Efekt konkomitantní chemoradioterapie viz obr. 2. Dosud však není definován optimální léčebný režim a je nastolena celá řada otázek týkajících se kombinace a dávek použitých cytostatik, délky terapie a načasování obou modalit.

Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii, které se opírají o randomizovaná data, jsou uvedeny v tabulce 1. Jak bylo zjištěno jako vedlejší produkt studie START (19), nejčastěji jsou používány severoamerické kombinace cisplatin + etoposid (SWOG protokol)

Tab. 1. Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

Cytostatikum	Cesta podání	Dávka (mg/m ² nebo AUC)	Dny aplikace	Interval cyklu	Dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol (20)						
Cisplatina	i.v.	50	1, 8, 29, 36	28 dní	61 Gy od dne 1	+ dtto od dne 57
Etoposid	i.v.	50	1–5, 29–33			
RTOG protokol (28)						
Cisplatina	i.v.	100	1, 29	28 dní	60 Gy od dne 1	ne
Vinblastin	i.v.	5	1, 8, 15, 22, 29			
LAMP protokol (21)						
2 cykly a 21 dní po CRT						
Karboplatina	i.v.	AUC 2	1× týdně	7 dní	63 Gy od dne 1	AUC6
Paklitaxel	i.v.	45–50	1× týdně			200
Cisplatina + vinorelbin (22, 23, 24)						
Cisplatina	i.v.	80	Den 1			4 cykly
22) Vinorelbin	i.v.	12,5 při RT	1, 8, 15	28 dní	59,4 Gy od C2D4	25 mimo RT
23) Vinorelbin	i.v.	15	1, 8	21 dní	66 Gy od C3D1	25 mimo RT
24) Vinorelbin	p.o.	40	1, 8	21 dní	66 Gy od C3D1	60 C1
80 C2						
Cisplatina + pemetrexed (PROCLAIM) (26)						
Cisplatina	i.v.	75	1, 22, 43	21	60–66 Gy od dne 1	0
Pemetrexed	i.v.	500	1, 22, 43			4 cykly po RT

(20) nebo karboplatina + paklitaxel (LAMP) (21). V jižní, střední a východní Evropě je oblíbená kombinace cisplatina + vinorelbin, zřejmě proto, že publikované studie pocházejí z České republiky, Francie a Polska (22, 23, 24). Japonci se s oblíbeností přiklání k volbě cisplatina + docetaxel (19). V přímém srovnání byla prokázána rovnocenná účinnost dubletů cisplatiny s paklitaxelem, vinorelbinem a gemcitabinem (25). V poslední době se k možným režimům pro konkomitantní CRT zařadila kombinace cisplatina plus pemetrexed, která ve srovnání se SWOG protokolem cisplatina plus etoposid u adenokarcinomů měla srovnatelnou účinnost a nižší toxicitu (26).

Jednou z řešených otázek při použití konkomitantní chemoradioterapie je, zda je účinnější zařadit radioterapii na samý začátek léčby, nebo až po několika cyklech indukční chemoterapie. Jednoznačnou odpověď zatím klinický výzkum nepodává, i když některé prezentované studie (21) svědčí ve prospěch časného zahájení radioterapie, podobně jako se osvědčilo v případě malobuněčného karcinomu. Je možné také podání 2 cyklů indukční chemoterapie a následné konkomitantní chemoradioterapie (25), nicméně prospěch indukční nebo konsolidační chemoterapie před nebo po vlastní konkomitantní chemoradioterapii nebyl prokázán a 4 cykly se podávají analogicky jako při adjuvantní chemoterapii pro větší pravděpodobnost redukce mikrometastáz. Radioterapie by měla být zahájena nejpozději po druhém cyklu chemoterapie, jinak hrozí u části pacientů nereagujících

na chemoterapii progresu znemožňující radikální ozaření (22).

Konkomitantní chemoradioterapie u rizikových nemocných

Nemocní s horším výkonnostním stavem nebo více než jednou významnou komorbiditou podstupují většinou sekvenční chemoterapii s radioterapií, nebo paliativní terapii (samostatná radioterapie či samostatná chemoterapie), případně jsou léčeni symptomaticky. Prospěšnost konkomitantní chemoradioterapie, byť byla podávána s paliativním záměrem, byla prokázána randomizovanou studií u rizikových pacientů (velikost nádoru, úbytek hmotnosti, PS2), kteří byli kontraindikováni k léčbě zářením v radikální dávce (27).

Dávka radioterapie

Obvyklou dávkou RT je normofrakcionace 60–66 Gy/30–33 frakcí/1x denně. Výsledky studie s eskalací dávky z 60 Gy (standard dose – SD) na 74 Gy (high dose – HD) byly poprvé prezentovány v roce 2014 na ASCO konferenci a v plném znění publikovány krátce poté (29). Bylo prokázáno horší celkové přežití v rameni s vysokou dávkou (medián přežití SD vs. HD: 28,7 vs. 19,5 měsíce, $p = 0,0007$), přičemž četnost příčin úmrtí byla v obou ramenech shodná – nádor plic (72,2 % vs. 73,5 %; $p = 0,84$). Dřívější úmrtí se přičítá toxicitě vyšší dávky, ale není vůbec zřejmé, proč je vyšší dávka spojena i s horší lokální kontrolou – četnost lokální progresu po 18 měsících sledování byla 25,1 % vs. 34,3 % pro SD a HD

pacienty ($p = 0,03$). Na základě výsledků této studie se nyní nedoporučuje eskalace dávky při konkomitantní chemoradioterapii nad 66 Gy mimo kontrolované klinické studie.

Pozměněná frakcionace

Hyperfrakcionace v dávce 1,2–1,5 Gy větší 2× denně by měla zvýšit účinnost léčby a omezit pozdní toxicitu, metaanalýza provedených studií (30) dokladuje zlepšení 5letého přežití o 2,5 % ve srovnání s normofrakcionací, za cenu zvýšené akutní toxicity zejména v oblasti jícnu a nejlepší účinnosti v případě zařazení indukční chemoterapie (31). Problémem je také organizace léčby – pacient čekající na druhou denní dávku minimálně 5–6 hodin musí být hospitalizován, při větším počtu takto léčených se výrazně zvyšuje cena léčby a klesá kapacitní „prostupnost“ ozařovače.

Hypofrakcionace s navýšením celkové dávky a zkrácením ozařovací doby je slibný model narážející hlavně na toleranci zdravých tkání. Prospěch již byl ověřen v podobě stereotaktické radioterapie (viz radioterapie časného stadia), u stadia III probíhají klinické studie v kombinaci s chemoterapií.

Technické inovace

Výhodou moderní radioterapie jsou technické inovace (intensity modulated radiotherapy – IMRT, image guided radiotherapy – IGRT, 4DCT) umožňující přesnější zacílení svazků záření, kompenzaci dýchacích pohybů, a tím snížení zátěže zdravých tkání hrudníku, zejména plic a srdce. Užití těchto moderních metod by mohlo vést k bezpečnější eskalaci dávky, a tím zvýšení účinnosti, jak nasvědčovaly retrospektivní nebo nerandomizované studie (32). V rámci stávajícího dávkového rozmezí bylo prokázáno retrospektivním srovnáním, že IMRT techniky se zohledněním dýchacích pohybů (4DCT) – tzv. breath-gating nebo breath-holding techniky – redukuje dávku na zdravou plíci, snižují objem plíce vystavené radaci, snižují riziko radiační pneumonitis a prodlužují přežití (33).

Protonová radioterapie

Dozimetrická výhoda ve smyslu nižší vstupní dávky a ostrého spádu dávky na konci PTV u protonové radioterapie je „class effect“ této metody, ale otázkou je klinický dopad ve smyslu lepšího přežití nebo doby do progresu ve srovnání s foto-

novou terapií. Porovnat klinické výsledky ve smyslu doby dogrese a doby do vzniku závažné plicní toxicity měla bayesiánsky randomizovaná studie porovnávající fotonovou radioterapii s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) s protonovou radioterapií s pasivním rozptylem u nemocných s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC léčených konkomitantní chemoradioterapií (34). U každého pacienta byl vypracován pár ozařovacích plánů pro protony i fotony a randomizace k jednomu z nich proběhla, jen pokud oba plány splňovaly limity pro zdravé tkáně. Pokud ne, ozaření bylo provedeno podle výhodnějšího plánu. Ve výsledku nebyly shledány významné rozdíly ani v četnosti dosažení lokální kontroly po 12 měsících, ani závažného stupně radiační pneumonitidy. Více pacientů bylo jak randomizovaně, tak i na základě výhodnějšího plánu ozařeno fotony. V případě protonové RT bylo dosaženo významně nižší střední dávky na srdce. Randomizovaná studie fáze III RTOG 1308, srovnávající přežití nemocných s inoperabilním stadiem II–IIIb NSCLC po fotonové versus protonové radioterapii již byla navržena a zahájen nábor nemocných.

Malobuněčný karcinom

Malobuněčný karcinom (SCLC) představuje přibližně 15 % ze všech plicních nádorů, ve stadiu limited disease (LD) je zachyceno asi 30 % z nich, což je odhadem 270 pacientů v České republice ročně (1).

Radioterapie u limited disease stadia

Základem léčby SCLC je chemoterapie. Ve stadiu LD jsou nemocní kandidáty konkomitantní chemoradioterapie, protože bylo prokázáno, že ozaření prodlužuje přežití pacientů, a to tím více, čím dříve je aplikováno. Dodnes není ale konsenzuální názor na velikost dávky, frakcionaci ani načasování radioterapie. Nejčastěji doporučená dávka záření 45 Gy/25 frakcí/5 týdnů je doprovázena četností lokálních selhání více než 50 %. Účinnější režim 45 Gy/30 frakcí/3 týdny (hyperfrakcionace 2x denně 1,5 Gy, 5leté přežívání 26 % vs. 16 %, $p = 0,04$), doporučovaný

jako nejlepší standard, je spojen se značnou až nepřijatelnou slizniční toxicitou znemožňující eskalaci dávky (35). Randomizovaná studie CONVERT porovnávající účinnost maximálně tolerovaných, respektive ekvitoických dávek hyperfrakcionace nebo normofrakcionace (45 Gy/30 frakcí/3 týdny vs. 66 Gy/33 frakcí/6,5 týdne) prokázala statisticky nevýznamně lepší ($p = 0,15$) celkové přežití o mediánu 30 měsíců (95% CI 24–34) u hyperfrakcionace oproti normofrakcionaci s mediánem přežití 25 měsíců (95% CI 21–31), HR 1,17. Protože nebyla ve studii testována non-inferiorita, nelze formálně říci, že experimentální režim normofrakcionace 66 Gy je stejně účinný, nicméně autoři uzavírají, že dávku 66Gy/33 frakcí/6,5 týdne lze u LD SCLC aplikovat tehdy, pokud hyperfrakcionace není možná (36).

Ozařování u stadia extensive disease malobuněčného karcinomu

Radioterapie má význam i pro nemocné ve stadiu extensive disease malobuněčného karcinomu, a to v těch případech, kdy úvodní chemoterapie navodí kompletní remisi nebo téměř kompletní remisi vzdálených metastáz a plicní lokalizace představuje jedinou klinicky významnou lokalizaci choroby. Radioterapie nitrohruďního rezidua sekvenčně ihned po ukončení chemoterapie zlepšuje přežití oproti strategii odložené léčby při progresi, i když tento prospěch byl signifikantní až po dvou letech od randomizace (40).

Preventivní ozaření mozku

Mozkové metastázy jsou velmi častou příčinou selhání léčby a místem fatální progresi onemocnění. U malobuněčného karcinomu je riziko vzniku mozkových metastáz po dobu choroby až 80 % (41), u nemalobuněčných karcinomů se objevují častěji u adenokarcinomů s frekvencí kolem 30 % u pokročilých stadií.

Preventivní ozaření mozku u malobuněčného karcinomu

U malobuněčného karcinomu prokázaly prospěšnost preventivního ozaření mozku nej-

dříve u LD, později i u ED stadia dvě metaanalýzy publikované na přelomu tisíciletí (41), s přínosem přibližně 5 % absolutního zvýšení 5letého přežití. Standardní dávka záření je 25 Gy/10 frakcí nebo 30 Gy/15 frakcí, přínos eskalace dávky na 36 Gy/18 frakcích nebyl prokázán. Studie z poslední doby dokládají, že tam, kde jsou před PCI vyloučeny metastázy pomocí magnetické rezonance mozku a probíhá frekventní sledování pomocí MR (cca každé tři měsíce), je přínos PCI nejistý (42).

Preventivní ozaření mozku u nemalobuněčného karcinomu

U nemalobuněčného karcinomu zatím profylaktické ozaření mozku nemá standardní indikaci. Naposledy publikovaná randomizovaná studie NVALT11 prokázala, že PCI významně snižuje podíl nemocných s rozvojem metastáz v mozku po 3 letech sledování (8 % PCI vs. 30% sledování – dle MRI/CT), bez vlivu na celkové přežití (24,2 měsíce vs. 21,9 měsíce, $p = 0,52$) (43). Kvalita života byla snížena u ozařovaných pacientů pouze po 3 měsících od léčby, později se dopady možné radiační toxicity na kvalitu života neprokázaly. Dávka ozaření byla aplikována v těchto režimech: 36 Gy/18 frakcí, 30 Gy/12 frakcí, 30 Gy/10 frakcí.

Závěr

Radioterapie je základní a neopominutelnou modalitou v léčbě plicní rakoviny. Technické inovace v podobě stereotaktické radioterapie umožňují kurativní přístup v léčbě prvního stadia NSCLC a ozaření v kombinaci s chemoterapií, eventuálně operací u lokálně pokročilých stadií vede k významnému prodloužení přežití u většiny takto léčených pacientů. U malobuněčného karcinomu bylo v posledních dvaceti letech dosaženo mírného zlepšení léčebných výsledků jen díky zařazení radioterapie hrudní lokalizace jako časné konkomitantní léčby a díky preventivnímu ozařování mozku. Pro optimální indikaci a zejména načasování radioterapie v průběhu onemocnění plicní rakovinou je nezbytná velmi úzká spolupráce pneumoonkologů a radioterapeutů.

LITERATURA

- Novotný 2014 (Cancer Incidence 2014 in the Czech Republic, ÚZIS ČR, NOR ČR 2017).
- Delaney G, Barton M, Jacob S, et al. A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol.* 2003 Feb; 4(2): 120–128.

- Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1060–1070.
- Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review.

- Clin Oncol* 2010; 22: 157–172.
- Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070–1076.
- Ball DL, et al. A Randomized trial of SABR (54Gy/3fx or

48Gy/4fx) vs Conventional Radiotherapy (66Gy/33fx or 50Gy/20fx) for Inoperable Stage I NSCLC: TROG 09.02 (CHISEL). *J Thorac Oncol* 2017; 12(suppl):AbstrOA01.01.

7. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833–9.

8. 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 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 630–637.

9. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998; 352(9124): 257–263.

10. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24(19): 2998–3006.

11. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(4): 287–292.

12. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. Radiation Therapy Oncology Group Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15): 3480–3487.

13. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Aug 1; 374(9687): 379–386.

14. 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(6): 1807–1812.

15. Vos CG, Hartemink KJ, Blaauwgeers JL, et al. Trimodality therapy for superior sulcus tumours: evolution and evaluation of a treatment protocol. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Feb; 39(2): 197–203.

16. Anonymous. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J*. 1995; 311: 899–909.

17. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Annals of Oncology*. 2006; 17: 473–483.

18. Aupérin A, Le Pécoux 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(13): 2181–90.

19. Thatcher N, Shepherd FA, Mitchell P, et al. Geographic differences in the combined-modality treatment of stage III unresectable non-small cell lung cancer: Results from a global phase III trial of tecemotide (L-BLP25). *J Thorac Oncol*.

2013; 8(Suppl 2):MO08.07.

20. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002; 20(16): 3454–60.

21. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 5883–91.

22. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004; 46(1): 87–98.

23. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95–01 Study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 5910–7.

24. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2008 Sep; 3(9): 994–1002.

25. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4191–4198.

26. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(9): 953–962.

27. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2013; 109: 1467–1475.

28. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(19): 1452–1460.

29. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 187–199.

30. Maciejczyk A, Skrzypczyńska I, Janiszewska M. Lung cancer. Radiotherapy in lung cancer: Actual methods and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014; 19(6): 353–360.

31. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97–1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol*. 2011; 100(1): 76–85.

32. Chi A, Nguyen NP, Welsh JS, et al. Strategies of dose escalation in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: image guidance and beyond. *Front Oncol*. 2014; 4: 156.

33. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1; 76(3): 775–781.

34. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, et al. Bayesian Adaptive Randomization Trial of Passive Scattering Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Radiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 2; JCO2017740720. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0720 [Epub ahead of print]

35. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265–271.

36. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. for CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug; 18(8): 1116–1125.

37. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336–344.

38. De Ruyscher D, Pijs-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1057–1063.

39. Sun JM, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first – or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013 Aug; 24(8): 2088–2092.

40. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 36–42.

41. Le Pécoux C, Arriagada R. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004 Apr; 18(2): 355–372.

42. Mamesaya N, Wakuda K, Omae K, et al. Efficacy of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-disease small-cell lung cancer who were confirmed to have no brain metastasis via magnetic resonance imaging after initial chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2018 Apr 3; 9(25): 17664–17674.

43. De Ruyscher D, Dingemans AC, Praag J, et al. Prophylactic Cranial Irradiation Versus Observation in Radically Treated Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III NVALT-11/DLCRG-02 Study. *J Clin Oncol*. 2018 May 22; JCO2017775817. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5817. [Epub ahead of print]