Malobuněčný karcinom plic: epidemiologie, diagnostika a léčba

Miloš Pešek¹, Jan Mužík²

¹Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

²ÚZIS Praha

Souhrn

Autoři udávají aktuální přehled literárních údajů z oblasti diagnostiky a terapie malobuněčného karcinomu plic (small-cell lung cancer – SCLC). Tento vysoce agresivní typ karcinomu plic se v České republice zjišťuje u 14,8 % všech nemocných s diagnózou plicního karcinomu. V době stanovení diagnózy se pokročilá stadia nemoci prokazují u 87 % souboru nemocných SCLC. V přehledu jsou uvedeny prognostické faktory, způsob určování stadia onemocnění a doporučené léčebné postupy. Základem současné léčby SCLC je chemoterapie kombinovaná s radioterapií a spíše výjimečně i s chirurgickou léčbou. Z hlediska dosažení léčebné odpovědi se SCLC dělí na onemocnění chemosenzitivní a chemorefraktní. V přehledu jsou uvedeny aktuální kombinace cytostatik v 1. a ve 2. léčebné linii, zdůrazněn je význam konkomitantní chemoradioterapie u limitovaných forem onemocnění i význam profylaktického ozáření mozku při dosažení remise nádoru. V blízké budoucnosti lze u SCLC očekávat i možnost využití protinádorové imunoterapie protilátkami proti CTLA-4 a PD-1/PD-L1.

Klíčová slova: chemoterapie – chirurgická léčba – konkomitantní chemoradioterapie – malobuněčný karcinom plic – nádorová imunoterapie – profylaktické ozáření mozku – radioterapie

Small-cell lung cancer: epidemiology, diagnostics and therapy

Summary

Authors present actual overview of information on diagnostic and therapeutic procedures in small-cell lung cancer (SCLC). This highly aggressive type of lung cancer is diagnosed in 14.8 % of Czech lung cancer patients. Vast majority of those patients (87 %) suffer from advanced and metastatic disease in the time of diagnosis. In this issue are presented prognostic factors, staging diagnostic procedures and therapeutic recommendations. The backbone of actual SCLC treatment is combined chemotherapy and radiotherapy and less frequently, carefully in selected cases, surgical procedures. SCLC should be have as chemosensitive, chemoresistent or chemorefractory disease. Actual cytostatic combinations used in 1st line treatment, different schedules of chemoradiotherapy, drugs used in second line treatment and schedules and timing of prophylactic brain irradiation are presented. In near future, respectively, there are some promissible data on antitumour immunotherapy based on anti CTLA-4 and anti PD-1/PE-L1 antibodies also in SCLC patients.

Key words: cancer immunotherapy – concomitant chemoradiotherapy – chemotherapy – chest radiotherapy – lung resections – prophylactic brain irradiation – small cell lung cancer

Úvod

Malobuněčný karcinom plic (small-cell lung cancer – SCLC) je jedním z méně častých podtypů karcinomu plic, představuje aktuálně 10–15 % nově diagnostikovaných případů onemocnění těchto onemocnění. V České republice je diagnostikován u 14,8 % nemocných s karcinomy plic, podobně jako je tomu u karcinomů nemalobuněčných, pozorujeme i zde stagnaci incidence SCLC u mužů ve srovnání s výrazným vzestupem nemalobuněčných i malobuněčných karcinomů plic v ženské populaci (graf 1).

Epidemiologie

Věkové charakteristiky a distribuci stadií u SCLC a NSCLC dokumentují graf 2 a graf 3 s. 876n.

SCLC bývají diagnostikovány častěji v pokročilých stadiích onemocnění. Rovněž časná úmrtnost je u SCLC vyšší ve srovnání s nemalobuněčnými karcinomy plic (graf 4).

SCLC je nádor zjišťovaný převážně u silných kuřáků, častěji v pokročilých stadiích – i více než 70 %, s velmi agresivním chováním [4,11,14]; 5leté přežití nemocných s touto diagnózou kolísá v Evropě v rozmezí 2,2–3,7 %,

což je výrazně méně, než je tomu u karcinomů nemalobuněčných: 10,8–14 %.

Diagnostika a diferenciální diagnostika

Diagnóza SCLC musí být založena na výsledcích histologického a imunohistochemického vyšetření. Takto je

třeba odlišit od SCLC např. malobuněčné varianty plicních karcinomů nemalobuněčných, např. od malobuněčných variant karcinomu skvamózního. Dále je třeba histologickými a genetickými vyšetřeními odlišit od SCLC malobuněčné nádory jiné histogeneze, jako jsou malobuněčný lymfom, malobuněčný osteosarkom či vzácněji

Graf 1. Trendy incidence ZN plic (C34) dle pohlaví a morfologických typů [25]

SCLC – malobuněčný karcinom plic (small-cell lung cancer) NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer)

Graf 2. Věk pacientů se SCLC v období let 2009–2013 (pouze pacienti diagnostikováni jinak než při pitvě nebo jen DCO) [25]

karcinom z Merkelových buněk. V diferenciální diagnostice metastazujících malobuněčných karcinomů nejasné primární lokalizace je třeba vzít v úvahu, že kromě SCLC mohou být primárním zdrojem metastáz i např. malobuněčné karcinomy tymu, kolorekta, jícnu, případně karcinom hlavy a krku. Histologicky je nádor charakterizován přítomností monomorfních buněk s vysokým nukleoplazmatickým poměrem, přítomností nekrotizace a vysokou četností mitóz. Vyšší frekvence mitóz pomáhá diferencovat SCLC od jiných neuroendokrinních tumorů, jako jsou typické či atypické karcinoidy. Imunohistochemická vyšetření zahrnují průkaz tyreoidálního transkripčního faktoru 1 (thyroid transcription factor 1 – TTF1), dále chromogranin, synaptofyzin a CD 56 [18] (obr. 1 a obr. 2).

Genetika

SCLC je nádor geneticky značně heterogenní s vysokou mutační náloží. Velká mutační nálož v nádorech tohoto typu i charakter těchto genetických změn je charakteristický pro chronickou expozici kancerogenů obsažených v tabákovém kouři. Genetická vyšetření některých buněčných linií prokázala až 22 190 somatických mutací. Jsou nalézány defekty v genech DNA opravných drahách, inaktivační mutace genů *TP53*, *RBI* a *PTEN*. Naproti tomu aktivační mutace bývají nalézány u genů *PIK3CA*, *EGFR* a *KRAS*, prokazují se amplifikace genů rodiny *MYC*, *EGFR* a *BCL2* a chybění genů *RASSF1A*, *PTEN* a *FHIT*. Bývají nalézány i rekurentní mutace řady dalších genů a amplifikace genu *FGFR1*. V současné době není známo, které

Obr. 1. SCLC – otisk excize z bronchu

Obr. 2. SCLC – základní barvení hematoxylin-eozin

Graf 3. Věk pacientů s NSCLC v období let 2009–2013 [25]

	stadium 1	stadium 2	stadium 3	stadium 4	stadium neuvedeno z objektivních důvodů	stadium neuvedeno – neúplný záznam	CELKEM
	N = 2 378	N = 1 575	N = 5 369	N = 9 502	N = 680	N = 543	N = 20 047
průměr	66 let	67 let	67 let	66 let	70 let	64 let	67 let
medián	66 let	66 let	67 let	66 let	70 let	65 let	66 let

z mutací zastávají funkci mutací řídících a které by mohly být využity jako terapeutické cíle. Pokles incidence SCLC posuzovaný v některých populacích může být důsledkem snižování počtu kuřáků či přechodem na kouření cigaret s nízkým obsahem dehtu [4].

Klasifikace

SCLC je velmi rychle rostoucí nádor. Výzkum zaměřený na tento typ plicních karcinomů vyhodnocený analýzou dat Národního screeningového programu pro karcinom plic (National Lung Screening Trial – NLST) prokázal, že tento screeningový program není schopen zachytit významný podíl časných stadií tohoto typu nádoru a ani benefit v přežití nemocných diagnostikovaných v rámci screeningu [19].

Prediktory prodlouženého specifického přežití u SCLC jsou: ženské pohlaví, mongoloidní (asijská) rasa, stadium III, věk nižší 50 let, bydliště na venkově a použití klasických léčebných postupů (chirurgická léčba, chemoterapie a radioterapie) [12]. Negativním prediktorem přežití je sarkopenie [9]. K dispozici jsou nomogramy, které predikují délku přežití pacientů, vycházející z vyhodnocení běžných vyšetření laboratorních parametrů z periferní krve [23]. U limitované nemoci může být prediktorem léčebné odpovědi i celkového přežití i exprese PD-L (programmed death) receptoru na nádorových buňkách [7,8].

Určení stadia nádorů tohoto typu, dříve omezené na 2 kategorie – limitovanou a extenzivní nemoc, se nyní doporučuje provádět v rámci aktuální TNM klasifikace [17] (tab. 1 a tab. 2). Stanovení kategorií TNM musí být podloženo klinickým vyšetřením, výsledky zobrazovacích vyšetřovacích metod, endoskopií nebo chirurgickou explorační.

Tab. 1. Rozdělení do stadií podle TNM klasifikace

stadium	TNM klasifikace		
okultní karcinom	TX	N0	M0
stadium 0	Tis	N0	M0
stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
stadium IB	T2a	N0	M0
stadium IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
stadium IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
stadium IIIB	T4	N2	M0
	jakékoliv T	N3	M0
stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Vyšetření

Před rozhodnutím o léčbě jsou nemocní vyšetřeni podrobně na pneumologickém pracovišti, s využitím bronchoskopie, CT hrudníku a břicha, ultrasonografie nadklíčků, scintigrafie skeletu a CT mozku.

Nejvyšší senzitivitu a specifitu z hlediska stanovení rozsahu nádorové nemoci má hybridní vyšetření PET/CT. Při podezření na přítomnost kostních metastáz je toto vyšetření citlivější než kostní scintigrafie, jejíž specifitu může zvýšit vyšetření alkalické fosfatázy v séru [3]. Pro průkaz přítomnosti metastáz v mozku se pokládá za citlivější vyšetření nukleární magnetickou rezonancí než klasická výpočetní tomografie.

Zde uvedené deskriptory umožňují lépe než původní dělení zvolit adekvátní léčebný postup a lépe odhadnout prognózu zvolené terapie. Bylo například prokázáno, že T stadium nádoru koreluje s 5letým přežitím pacientů, významné rozdíly v přežití jsou i mezi skupinami N1 a N2, oproti tomu podskupina nemocných s pleurálními výpoky zahrnutá do kategorie limitované nemoci má výrazně horší přežití ve srovnání s ostatními pacienty hodnocenými v rámci souboru s limitovaným onemocněním.

Léčba

K léčbě SCLC v 1. linii jsou jako zlatý standard doporučovány režimy etopozid + cisplatin, případně etopozid

Tab. 2. TNM klasifikace – plíce

T (tumor) – velikost nádoru	
TX	pouze pozitivní cytologie
T1	≤ 3 cm
T1a	≤ 2 cm
T1b	> 2 – 3 cm
T2	hlavní bronchus ≥ 2 cm od kariny, postihuje viscerální pleuru, částečná atelektáza
T2a	> 3 do 5 cm
T2b	> 5 do 7 cm
T3	> 7 cm; hrudní stěna, bránice, perikard, mediastinální pleura, hlavní bronchus < 2 cm od kariny, úplná atelektáza, samostatný uzel (uzly) v téže laloku
T4	Mediastinum, srdce, velké cévy, karina, trachea, jícen, tělo obratle; samostatný nádorový uzel (uzly) v jiném stejnostranném laloku
N (nodus) – postižení regionálních lymfatických uzlin	
N1	stejnostranné peribronchiální, stejnostranné hilové
N2	stejnostranné mediastinální, subkarinální
N3	druhostranné mediastinální nebo hilové, skalenické nebo supraklavikulární
M (metastázy) – založení vzdálených metastáz	
M1	vzdálené metastázy
M1a	samostatný nádorový uzel (uzly) v druhostranném laloku; pleurální uzly nebo maligní pleurální či perikardiální výpotek
M1b	vzdálené metastázy

+ karboplatina. Léčebnou alternativu zde představují i kombinace irinotekan + cisplatina nebo irinotekan + karboplatina. Posledně uvedené režimy byly doloženy jako účinnější v populacích asiátů, konfirmační studie provedené v kazašské populaci však prokázaly srovnatelnou účinnost při porovnání s kombinacemi platinových derivátů a etopozidu [5]. Ve své studii Hermes et al [6] však prokázali i v kazašské populaci delší přežití nemocných léčených kombinací irinotekan + karboplatina ve srovnání s nemocnými léčenými kombinací etopozid + karboplatina. Důvodem rozdílných výsledků použití irinotekanových kombinací v kazašské populaci pacientů se SCLC mohou být rozdíly v dávkovacích schématech použitých režimů.

Rozdělení malobuněčného karcinomu plic z hlediska odpovědi na chemoterapii

Typ chemosenzitivní

V průběhu chemoterapie dojde ke kompletní nebo parciální remisi nádoru, tato remise trvá alespoň 60–90 dní po skončení chemoterapie. V případě relapsu chemosenzitivního typu nádoru je obvykle zachována citlivost k platinovým cytostatikům. Pravděpodobnost do-

sažení další remise onemocnění při použití původní léčebné kombinace činí více než 50 %.

Typ chemorefrakterní

V průběhu chemoterapie dojde ke kompletní nebo k parciální remisi nádoru, k progresi nádoru však dojde do 60–90 dní po skončení chemoterapie. Při relapsu chemorezistentního nádoru je třeba počítat s rezistencí nádoru k platinovým derivátům [18]. Léčebné režimy ukazují tab. 3 a tab. 4.

Kombinace léčebných postupů u limitovaných forem SCLC

V kombinaci s chemoterapií lze využít léčbu chirurgickou nebo léčbu zářením.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je přednostně indikována u nádorů s periferní lokalizací, do největšího průměru 3 cm. Indikovány jsou anatomické resekce s odběrem hilových a mediastinálních uzlin. Nezbytnou součástí léčby je zde adjuvantní chemoterapie výše uvedenými platinovými dublety v celkovém počtu 4–6 cyklů [20,24]. Přídavná po-

Tab. 3. Chemoterapie 1. linie. Upraveno podle [1]

LÉČEBNÉ REŽIMY				
modalita	schéma			
chemoterapie 1. linie	cisplatina 60 mg/m ² i.v. den 1	+	etopozid 120 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 3 týdny
	cisplatina 80 mg/m ² i.v. den 1	+	etopozid 100 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 3–4 týdny
	cisplatina 80 mg/m ² i.v. den 1	+	etopozid 80 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 3 týdny
	cisplatina 25 mg/m ² i.v. dny 1–3	+	etopozid 80 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 3–4 týdny
	cisplatina 60 mg/m ² i.v. den 1	+	etopozid 120 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 3 týdny
	karboplatina AUC5 i.v. den 1	+	etopozid 100 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 4 týdny
	karboplatina AUC5 i.v. den 1	+	etopozid 80 mg/m ² /d i.v. dny 1–3	opakovat každé 3–4 týdny

Tab. 4. Chemoterapie 2. linie. Upraveno podle [1]

LÉČEBNÉ REŽIMY			
modalita	schéma		
recidiva nemoci	topotekan	2,3 mg/m ² /d p.o. dny 1-5	opakovat každé 3 týdny
	topotekan	1,5 mg/m ² /d i.v. ve dnech 1-5;	opakovat každé 3 týdny
	paklitaxel	80 mg/m ² i.v. týdně po 6 týdnů	opakovat každých 8 týdnů
	paklitaxel	175 mg/m ² i.v. den 1	opakovat každé 3 týdny
	etopozid	50 mg/m ² p.o. denně 21 dní*	opakovat každé 4 týdny
	docetaxel	100 mg i.v. den 1;	opakovat každé 3 týdny
	temozolomid	75 mg/m ² p.o. denně 21 dní*;	opakovat každé 4 týdny

*dávky by měly být zaokrouhlené na nejbližší 50mg dávku

operační radioterapie může být kontraproduktivní u nemocných se stadiem pN0, nepřínosná u nemocných se stadiem pN1, ale významně prodlužující život u nemocných se stadiem pN2.

Pacienti s malobuněčnými karcinomy plic vyšších stadií mohou tedy profitovat z chirurgické léčby doplněné o chemoterapii, ať už se jedná o nádory stadia > T1 nebo N0–N1. Studie provedená v Durhamu dokládá při porovnání nemocných s rozsahy onemocnění pT1–2, pN1–N2 významně vyšší pravděpodobnost 5letého přežití u operovaných nemocných při porovnání s neoperovanými (mediány přežití 27,5 vs 19,6 měsíců, procento nemocných přežívajících 5 let 32,1 % vs 21,8 %) [20,22,24]. Radioterapie byla v tomto případě indikována u všech nemocných, kteří nebyli léčeni chirurgicky, ale i u části souboru nemocných léčených chirurgicky a zároveň adjuvantní chemoterapií [24]. Chirurgickou léčbu můžeme pravděpodobně zvažovat i v případě úplné remise v uzlinách N1, N2 dosažené indukční léčbou, v případě persistence nádoru po kompletní onkologické léčbě, či jako záchranné operace (salvage surgery) při operabilní recidivě nádoru v původní lokalizaci za předpokladu vyloučení přítomnosti metastáz v jiných lokalizacích [10].

Při přítomnosti vzdálených metastáz je chirurgická léčba vždy kontraindikována. U většiny případů limitovaného onemocnění SCLC se chemoterapie kombinuje s konkomitantně nebo sekvenčně aplikovanou radioterapií.

Radioterapie SCLC

Malobuněčný karcinom je považován za onemocnění radiosenzitivní, ne však za nemoc radiokurabilní, pokud by se zvažovalo požití léčby zářením jako primární či definitivní léčebné metody.

Přidání radioterapie k chemoterapii však u limitovaných stadií nemoci přináší výrazný benefit pro celkové přežití nemocných. Přednostně je zvažována tzv. konkomitantní (souběžná) radioterapie s chemoterapií, která se i přes vyšší toxicitu (radiační ezofagitida, hematologická toxicita) pokládá za účinnější, než je radioterapie aplikovaná sekvenčně, tj. v návaznosti na úvodní chemoterapii [1]. Optimální se jeví časné zařazení radioterapie již v době aplikace 1. či 2. cyklu chemoterapie, rozdíl mezi střední dobou přežití nemocných léčených konkomitantní a sekvenční chemoradioterapií činily 27,2 a 19,7 měsíce. Metaanalýza 7 kontrolovaných studií doložila zlepšení 2letého přežití nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií, benefit v přežití byl však omezen na nemocné léčené hyperfrakcionovanou radioterapií. Spojitá analýza 4 studií fáze III s využitím 2 různých režimů radioterapie v návaznosti na chemoterapii etopozidem a platinovými cytostatiky vyhodnotila efekt délky času uplynulého mezi jakýmkoliv začátkem léčby a ukončením radiace. Čím byl tento interval kratší, tím delší bylo 5leté přežití nemocných. Stejně tak se potvrdilo, že čím dříve byla léčba zářením zahájena po začátku chemoterapie, tím bylo celkové přežití nemocných delší. Konkomitantní chemoradioterapie

může přinést významný benefit i u nemocných starších 70 let [2].

Některé randomizované studie rovněž potvrdily přínosy přežití při použití hyperfrakcionované radioterapie v porovnání s režimy se standardní frakcionací, byť dosažené za cenu vyšší frekvence radiační ezofagitidy III. stupně. V současné době je možné doporučit jak režim ozařování aplikovaného 1krát, tak i 2krát denně [18].

U nemocných s inoperabilními SCLC ve stadiu I lze doporučit použití stereotaktické radioterapie s adjuvantní, event. neoadjuvantní chemoterapií [21]. I u těchto nemocných podobně jako u pacientů léčených plicní resekci a adjuvantní chemoterapií, je třeba zvažovat profylaktické ozáření mozku.

Paliativní ozáření plicních manifestací nádorů – konsolidační radioterapii – lze indikovat i u nemocných s původně extenzivním onemocněním, za předpokladu, že po předchozí chemoterapii dojde k remisi onemocnění [16].

Profylaktické ozáření mozku

Mozek je častým místem vzniku metastáz SCLC, již v době stanovení diagnózy se metastázy prokazují u 10–15 % pacientů a v dalším průběhu nemoci se objeví u dalších 20–30 % pacientů. Již v roce 1999 metaanalýza 7 randomizovaných studií 987 pacientů prokázala snížení rizika úmrtí a vzestup nemocných přežívajících déle než 3 roky o 5,4 % (z 15,3 % na 20,7 %), pokud po absolvování indukční léčby podstoupili ještě profylaktické ozáření mozku. Tato léčebná modalita rovněž vedle k 25% snížení incidence mozkových metastáz v průběhu 3 let od zahájení léčby. K podobným závěrům dospěla i analýza dat databáze SEER, která prokázala, že profylaktické ozáření mozku (prophylactic cranial irradiation – PCI) vedlo k téměř 2násobnému zvýšení podílu dlouhodobě žijících nemocných s limitovanými stadii onemocnění v průběhu 10letého sledování. Také u nemocných s extenzivním stadiem SCLC s příznivou odpovědí na indukční chemoterapii vedlo PCI sice k redukci rizika vzniku mozkových metastáz, ovlivnění času do progresu nemoci a celkového přežití dle výsledků provedených studií však nebylo jednoznačné [18] (tab. 5).

Nové možnosti cílené, biologické a imunologické terapie SCLC

Na rozdíl od nemalobuněčných karcinomů plic je poznávání řídících mutací a mechanismů u SCLC značně pozadu. Cílená léčba tyrozinkinázovými inhibitory zatím nevedla k prokazatelně prodlouženému přežití nemocných se SCLC. Nadějným výzkumným směrem léčby SCLC bude pravděpodobně imunoterapie.

Tyto naděje vzbuzují některé prokázané zkušenosti z klinického pozorování nemocných, u nichž byly pozorovány imunitně zprostředkované paraneoplastické syndromy zejména neurologické, spojené s přítomností anti-Hu protilátek. Tito nemocní mají zlepšenou odpověď na protinádorovou léčbu a v porovnání s pacienty bez těchto syndromů mají i delší dobu přežití.

Inhibice kontrolních bodů imunitní odpovědi – imunoonkologie

V současnosti jsou již dostupné klinické zkušenosti s využíváním protilátek proti CTLA-4 a proti PD1/PDL1.

Ipilimumab

Ipilimumab je humanizovaná proti CTLA-4. Pro použití u SCLC byla provedena multicentrická randomizovaná, zaslepená studie fáze II v kombinaci s chemoterapií paklitaxel + karboplatina + ipilimumab 10 mg/kg u 334 pacientů s extenzivními SCLC. Podání protilátky vedlo k prodloužení času do progresu nemoci na 6,4 měsíce oproti 5,3 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,64, 95% CI 0,40–1,02, $p = 0,03$). Frekvence léčebných odpovědí s využitím kritérií imuno-RECIST byla ve skupině léčené ipilimumabem 71 % vs 53 %, celkové přežití však nebylo v experimentální skupině statisticky významně delší – 12,9 měsíců vs 9,9 měsíce, HR 0,75, 95% CI 0,46–1,23, $p = 0,13$. Nežádoucí účinky léčby, které se vyskytly častěji v experimentální skupině, byly pruritus, rash a průjem. Nežádoucí účinky se vyskytly častěji u nemocných léčených ipilimumabem, častěji při jeho následném podávání po chemoterapii.

Nivolumab

Frekvence léčebných odpovědí k nivolumabu po selhání chemoterapie prezentovaná na ASCO 2015 byla 15 %, při použití kombinace nivolumab + ipilimumab byla frekvence léčebných odpovědí 20 %, uvádí se, že šlo o trvalé léčebné odpovědi. Mediány přežití nemocných léčených kombinovanou imunoterapií ve 2. linii léčby extenzivní nemoci činily 6,0 a 7,7 měsíců, podle použitých dávek jednotlivých preparátů. Určitý problém představují skutečnosti, že imunoterapie nepůsobí bezprostředně a může dojít k pseudoprogresi a zvětšení objemu nádorů, což může vést ke zhoršení stavu pacientů. Také pozorování ojedinělého úmrtí pacienta se SCLC léčeného kombinací nivolumab + ipilimumab na myasthenia gravis může znamenat možné ohrožení nemocných zhoršením paraneoplastických syndromů [11].

Pembrolizumab

Pembrolizumab, jiná monoklonální anti PD-1 protilátka, přinesla slibnou frekvenci léčebných odpovědí u nemocných s PDL1 pozitivními SCLC po progresi po předchozí chemoterapii byly u 25 % nemocných pozorovány parciální léčebné odpovědi, které trvaly déle než 4 měsíce, přibližně polovina léčených nemocných měla nežádoucí účinky léčby, jen jedna šestnáctina nemocných měla nežádoucí účinky 3. stupně. Studie Keynote 028 udává frekvenci léčebných odpovědí 33,3 %, 1roční frekvenci přežití nemocných 37,7 % a střední dobu přežití nemocných 9,7 měsíce [11,13,18].

Vyhlídky léčebných možností SCLC

V nejbližší budoucnosti zůstanou patrně hlavními léčebnými modalitami modalita běžně užívané, chemoterapie v kombinaci s radioterapií, méně často s léčbou chirurgickou, součástí léčby pravděpodobně zůstane i radioterapie zbytkové nemoci u extenzivní nemoci a profylaktické ozáření mozku u všech stadií onemocnění po dosažení regrese plicních i mimoplicních projevů přítomnosti nádorové choroby. Další využitelné možnosti pak budou přicházet v úvahu podle imuno-histochemických či genetických podrobnějších charakteristik nádorových onemocnění [1].

Imunoterapie protilátkami proti PD1 či PDL1 je další slibnou cestou. Zde by mohly přicházet v úvahu cílené terapie monoklonálními protilátkami, např. nivolumabem a pembrolizumabem [11,13,18].

Naděje vzbuzuje i rovalpituzumab tesirin – protilátkový konjugát δ -like protein 3 s pyrolobenzodiazepinovým dimerizovaným toxinem [15]. Pravděpodobným prediktorem účinnosti zde může být vysoká exprese δ -like proteinu 3.

V současné době však, přes značný pokrok ve výzkumu genetických změn a signálních drah v nádorových buňkách SCLC, zůstává tento nádor z hlediska využitelnosti nových možností onkologické léčby, zejména léčby cílené a imunoterapie, v kategorii nádorů těmito možnostmi zatím neovlivnitelných.

Tab. 5. Načasování radioterapie hrudníku. Upraveno podle [1]

studie	chemoterapie	načasování radioterapie (počet pacientů)		celkového přežití medián (měsíce)		celkové přežití 5leté (%)	
		časné	pozdní	časné	pozdní	časné	pozdní
Perry	CAV + ETP	den 1 (125)	den 64 (145)	13	14,5	6,6	12,8
Work	CAV $\times$ 6 + EP $\times$ 3 (RT s EP)	den 1 (99)	týden 18 (100)	10,7	12,9	10	10
Skarlos	CBDCA + ETP	cyklus 1 (42)	cyklus 4 (39)	17,5	17	22*	13*
Murray	CAV + EP	týden 3 (155)	týden 15 (153)	21,2	16	22	13
Jeremic	CBDCA + ETP (RT) + EP	týden 1 (52)	týden 6 (51)	34	26	30	15
Takada	EP	den 2 (114)	po 4, cyklu (114)	27,2	19,7	23,7	18,3
Spiro	CAV + EP	cyklus 2 (159)	cyklus 6 (166)	13,7	15,1	14*	19*

CAV – cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin CBDCA – karboplatina EP – etopozid + cisplatina ETP – etopozid

*3leté přežití

Literatura

1. Almqvist D, Mosalpuria K, Ganti AK Multimodality Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2016; 12(2): 111–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JOP.2015.009068>>.
2. Corso CD, Rutter CE, Park HS et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(36): 4240–4246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4270>>.
3. Fan M, Zhang J, Liu D et al. Comparison of PET/CT, 99mTc-MDP Bone Scan and Serum Alkaline Phosphatase for Detecting Bony Metastasis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S501. P1.07–016.
4. George J, Lim JS, Jang JS et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524(7563): 47–53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature14664>>.
5. Hanna N, Bunn PA, Langer C et al. Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2038–2043.
6. Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan Plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4261–4267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7545>>.
7. Illei PB, Forde P, Hann C et al. Expression in Small Cell Lung Carcinoma: An Immunohistochemical Analysis of 26 Cases Using Two Anti-PD-L1 Antibodies. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S360.
8. Ishii H, Azuma K, Kawahara A et al. Significance of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression and its Association with Survival in Patients with Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(3): 426–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000414>>.
9. Kim EY, Kim YS, Park I et al. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12): 1795–1799. <<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000690>>.
10. Kolek V et al. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf: Praha: 2013. ISBN 978–80–7345–359–6.
11. Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel therapies in small cell lung cancer. Review Article on Lung Cancer Diagnostics and Treatments 2015: A Renaissance of Patient Care. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(5): 533–544. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.07.20>>.
12. Nawal L, Islam KMM, Deviany PE et al. Survival Trends of Small Cell Lung Cancer (SCLC) in the United States: A SEER Database Analysis. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl.2): S402.
13. Ott P, Felip E, Hiet S et al. OA05.01 pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer: Updated survival results from KEYNOTE-028. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1 Suppl): S259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.250>>.
14. Pillai RN, Owonikoko TK. Small Cell Lung Cancer: Therapies and targets. *Semin Oncol* 2014; 41(1): 133–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.015>>.
15. Rudin CM, Pietanza MC, Spigel DR et al. A DLL3-Targeted ADC, Rovalpituzumab Tesirine, Demonstrates Substantial Activity in a Phase I Study in Relapsed and Refractory SCLC. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S192.
16. Slotman B, Faivre-Finn C, Tinteren HV et al. Which Patients with ES-SCLC Should Receive Thoracic Radiotherapy (TRT) Routinely? *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S193.
17. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM – klasifikace zhoubných novotvarů. 7. ed. UICC – International Union Against Cancer, global cancer control 2009. Česká verze 2011. ISBN 978–80–904259–6–5.
18. Stinchcombe TE Current Treatments for Surgically Resectable, Limited-Stage, and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2017; pii: theoncologist.2017–0204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017–0204>>.
19. Thomas A, Szabo E, Pinsky P. Screening for Small Cell Lung Cancer: Analysis of the National Lung Cancer Screening Trial Data. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S221. Abstract ORAL25.01.
20. Vandeusen A, Zaidi AH, Martin SA et al. “Peripheral Limited” Small Cell Lung Cancer (SCLC). Does Surgical Resection Have a Role in Primary Management? *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S499.
21. Videtic GM, Reddy C, Woody N et al. Medically Inoperable Early Stage Small Cell Lung Cancer: Patterns of Failure after SBRT. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S626.
22. Wong AT, Rineer J, Schwartz D et al. Assessing the Impact of Postoperative Radiation Therapy for Completely Resected Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 2015; 11(2): 242–248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.011>>.
23. Xie D, Marks R, Zhang M et al. Nomograms Predict Overall Survival for Patients with Small-Cell Lung Cancer Incorporating Pretreatment Peripheral Blood Markers. *J Thorac Oncol* 2015; 10(8): 1213–1220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000585>>.
24. Yang ChFJ, Chan DY, Speicher PJ et al. Long-Term Survival after Surgery for Pathologic N1 and N2 Small Cell Lung Cancer: A Comparison with Nonoperative Management. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl 2): S193.
25. Informace dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz>>

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.

✉ pesek@fnplzen.cz

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN
www.plzen.cz

Doručeno do redakce 4. 9. 2017

Přijato po recenzi 26. 9. 2017