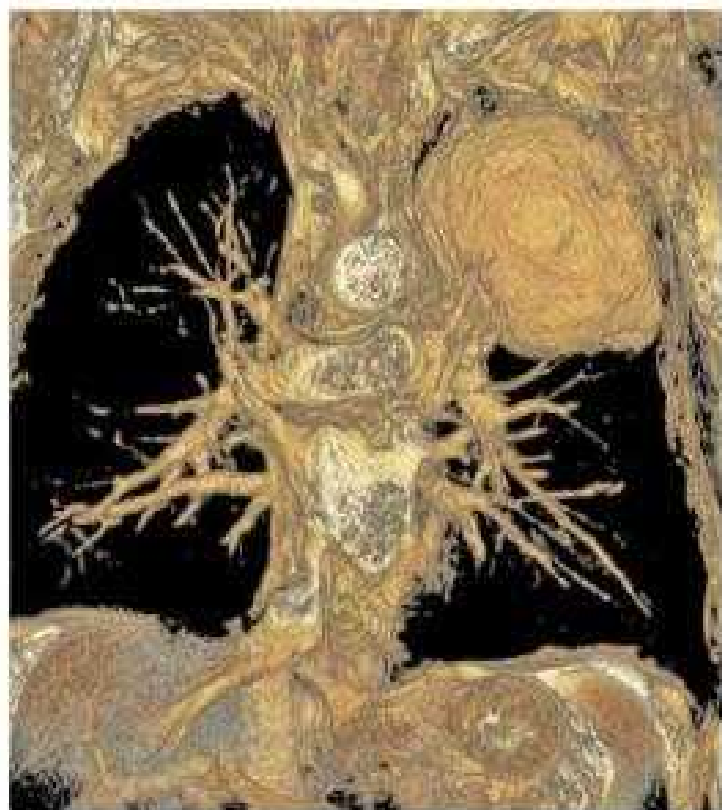


Jiří Klein

CHIRURGIE KARCINOMU PLIC



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

Obsah

Předmluva	11
Historický úvod	13
1 Biologie karcinomu plic	15
1.1 Kancerogeneze	15
1.2 Angiogeneze	16
1.3 Metastatický potenciál	17
2 Epidemiologie karcinomu plic	19
2.1 Epidemiologické ukazatele	19
2.2 Vývoj epidemiologie karcinomu plic	20
3 Histologická klasifikace	23
3.1 Klasifikace epitelálních plicních nádorů	23
3.2 Hlavní subtypy karcinomu plic	24
4 Klinická prezentace	25
4.1 Projevy lokálního růstu	26
4.2 Projevy regionální	26
4.3 Projevy metastatické	27
4.4 Projevy paraneoplastické	27
4.5 Klinické vyšetření	27
5 TNM klasifikace	29
6 Vyšetřovací metody	31
6.1. Zobrazovací metody	31
6.1.1 Skiagram hrudníku	31
6.1.2 Počítačová tomografie (CT)	32
6.1.3 Virtuální bronchoskopie	34
6.1.4 Magnetická rezonance (MRI)	34
6.1.5 Sonografie	35
6.1.6 Scintigrafie skeletu	36
6.1.7 Pozitronová emisní tomografie (PET)	36
6.2 Bronchoskopie	37
6.3. Transparietální plicní biopsie	37
6.4 Chirurgické diagnostické postupy	38
6.4.1 Krční mediastinoskopie	38
6.4.2 Rozšířená mediastinoskopie	39
6.4.3 Přední mediastinotomie (Chamberlainova operace)	39
6.4.4 Parasternální mediastinoskopie	40
6.4.5 Videotorakoskopie	40
7 Indikace operace pro nemalobuněčný plicní karcinom	43
7.1 Chirurgie stadia I TNM klasifikace	43

7.1.1	Chirurgické aspekty resekce ve stadiu I	44
7.2	Chirurgie stadia II TNM klasifikace	45
7.2.1	Chirurgické aspekty resekce ve stadiu II	46
7.3	Chirurgie stadia III TNM klasifikace	46
7.3.1	Operace nádorů T3	47
7.3.2	Operace nádorů T4	48
7.3.3	Operace při stejnostranné mediastinální lymfadenopatii (N2 podle TNM)	48
7.3.4	Chirurgie při kontralaterální mediastinální lymfadenopatii (N3 podle TNM)	49
7.4	Chirurgie stadia IV TNM klasifikace	50
7.4.1	Mozkové metastázy	51
7.4.2	Plicní metastázy	51
7.4.3	Metastázy nadledvin	52
7.4.4	Jiné lokalizace metastáz plicního karcinomu	52
8	Léčebné postupy kombinované s chirurgií	53
8.1	Chemoterapie	53
8.1.1	Indukční (neoadjuvantní) chemoterapie	54
8.1.2	Adjuvantní chemoterapie	56
8.2	Radioterapie	56
8.3	Radiochemoterapie	57
9	Chirurgie malobuněčného plicního karcinomu	59
9.1	Indikace chirurgické léčby malobuněčného plicního karcinomu	60
10	Předoperační vyšetření a příprava	63
10.1	Anamnéza	63
10.2	Spirometrie	64
10.3	Hodnocení funkce plicního parenchymu	64
10.4	Kardiopulmonální funkce	65
10.5	Předoperační příprava	66
11	Anestezie	69
11.1	Technika separace plice	70
11.2	Vedení anestezie při ventilaci jedné plice	71
11.3	Komplikace anestezie	72
12	Chirurgická anatomie hrudníku	73
12.1	Plicní laloky a segmenty	73
12.2	Plicní hilus	74
12.3	Anatomie trachey a bronchiálního stromu	76
12.4	Plicní tepna	79
12.5	Plicní žíly	82
12.6	Nutritivní cévy plice	84
12.7	Lymfatický systém plic a mediastina	84
12.7.1	Klasifikace lymfatických uzlin	85
12.8	Inervace plic	87

13 Operační přístupy	89
13.1 Přední přístupy	89
13.2 Zadní přístupy	91
13.3 Laterální přístupy	94
13.4 Sternotomie	95
14 Základní principy plicní resekce	99
14.1 Preparace a ošetření plicních cév	99
14.2 Uzávěr průdušky	101
14.3 Definice kompletní resekce	103
14.3.1 Kompletní resekce	103
14.3.2 Inkompletní resekce	104
14.3.3 Nejistá resekce	104
15 Technika typických operací	105
15.1 Limitované plicní resekce	105
15.1.1 Klínovitá resekce	105
15.1.2 Precizní excize (precision excision)	105
15.1.3 Termoablace	107
15.2 Segmentektomie	108
15.2.1 Segmentální resekce vpravo	110
15.2.2 Segmentální resekce vlevo	113
15.3 Lobektomie	115
15.3.1 Horní lobektomie vpravo	116
15.3.2 Střední lobektomie	120
15.3.3 Dolní lobektomie vpravo	121
15.3.4 Horní bilobektomie	123
15.3.5 Dolní bilobektomie	124
15.3.6 Horní lobektomie vlevo	125
15.3.7 Dolní lobektomie vlevo	128
15.4 Pneumonektomie	128
15.4.1 Pneumonektomie vpravo	130
15.4.2 Pneumonektomie vlevo	132
15.4.3 Pneumonektomie s intraperikardiálními podvazy plicních cév	134
16 Bronchoplastické a angioplastické operace	139
16.1 Bronchoplastické plicní resekce	139
16.1.1 Klínovitá (wedge) plastika	140
16.1.2 Manžetová (sleeve) plastika	140
16.1.3 Plastika defektu po excizi lalokem ze stěny bronchu	142
16.2 Angioplastické operace na plicní tepny	143
16.2.1 Excize ze stěny plicní tepny	145
16.2.2 Plastika plicní tepny záplatou	145
16.2.3 Manžetová resekce a přímá anastomóza	146
16.2.4 Manžetová resekce tepny za použití interponátu	146
16.2.5 Angiobronchoplastika	149

17 Operace Pancoastova tumoru	151
17.1 Zadní přístup k apikálním lézím	153
17.2 Přední přístup k apikálním lézím	157
17.3 Komplikace operací apikálních tumorů	159
18 Problematika rozšířených plicních resekcí	161
18.1 Operace nádorů T3	162
18.1.1 Resekce hrudní stěny	162
18.1.2 Resekce bránice	163
18.1.3 Resekce perikardu	164
18.2 Operace nádorů T4	164
18.2.1 Resekce obratlů	164
18.2.2 Resekce aorty	165
18.2.3 Resekce horní duté žíly	166
18.2.4 Karinální resekce	169
18.2.5 Resekce levé předsíně	172
19 Reoperace pro plicní karcinom	175
20 Videoasistované anatomické plicní resekce	179
20.1 Obecné principy VATS operací	179
20.2 Kontraindikace VATS anatomických resekcí	180
20.3 Taktika VATS anatomických resekcí	182
21 Lymfadenektomie	185
21.1 Biopsie sentinelové uzliny	185
21.2 Prostý sampling	186
21.3 Systematický sampling	186
21.4 Systematická mediastinální lymfadenektomie (radikální mediastinální lymfadenektomie)	187
21.5 Zhodnocení jednotlivých typů lymfadenektomie	190
22 Pooperační péče	191
22.1 Monitoring	191
22.1.1 Respirační insuficience	191
22.1.2 Poruchy oběhu	192
22.2 Hrudní drenáž	193
22.2.1 Principy pooperační hrudní drenáže	193
22.2.2 Péče o hrudní drény	195
22.2.3 Komplikace hrudní drenáže	195
22.3 Kontrola bolesti	196
22.3.1 Způsoby aplikace analgetik	196
22.3.2 Používaná analgetika	197
22.3.2.1 Opioidy	197
22.3.2.2 Jiná anodyna	197
22.3.2.3 Nesteroidní antiflogistika	198
22.4 Rehabilitace	198
22.5 Prevence trombembolické nemoci	198

22.5.1	Heparin (heparinum natricum)	199
22.5.2	Nízkomolekulární deriváty heparinu (LMWH – low molecular weight heparin)	199
23	Pooperační komplikace	201
23.1	Operační úmrtnost	201
23.2	Závažné komplikace	201
23.3	Nezávažné (malé) komplikace	206
23.4	Dlouhodobá morbidita (trvalé důsledky resekce plic)	208
	Literatura	209
	Použité zkratky	215
	Rejstřík	217

Předmluva

Plicní chirurgie existuje již dlouho, první zmínky o tomto oboru pocházejí z 15. století. Možná právě pro délku svého rodokmenu se jako nemoderní dostává v dnešní přetechizované společnosti na okraj zájmu jak laické veřejnosti, tak odborné lékařské obce. Chirurgické obory jsou obecně v dnešní době vystaveny nemilosrdné konkurenci příbuzných oborů, zejména radioinvasivních a endoskopických. Sami nemocní se raději léčí tabletkami nebo si nechávají všemožné neduhy napravovat pomocí různých drátků nebo hadiček, protože to méně bolí. Ne všechno však lze zvládnout bez operace a ne všechna neinvazivní řešení jsou lepší než ta klasická, operační.

Léčba časných stadií plicní rakoviny je bezesporu stále doménou chirurgie. Operace je nejrychlejším a kupodivu poměrně bezpečným postupem zaručujícím okamžitou lokální kontrolu tumoru. Snaha nabídnout toto řešení stále širšímu spektru nemocných je zjevná. Posunují se věkové hranice operovaných, kardiovaskulární onemocnění přestávají být po odpovídající terapii kontraindikací výkonu. U nemocných s limitem ventilační rezervy lze nabídnout parenchym šetřící či miniinvazivní resekce.

Bohužel, většina nemocných přichází s nádory lokálně pokročilými nebo diseminovanými. Nicméně i těmto nemocným lze za určitých předpokladů nabídnout operaci, samotným odstraněním nádoru však lze dosáhnout vyléčení jen zcela sporadicky. Lokálně pokročilé nádory jsou proto předmětem společného zájmu chirurgů, pneumoonkologů a radioterapeutů, na interdisciplinárních konzultacích se řeší otázky relevantního stagingu, indukční či adjuvantní terapie, volba jednotlivých modalit léčby a jejich dávkování a časování.

Explozivní nárůst informací z oblasti onkopatologie klinickou praxi víceméně komplikuje. Už dnes existují sérologické metody s možností detekce $1 : 10^9$, mikrometastázy či izolované nádorové buňky se dají prokázat v kostní dřeni pomocí PCR nebo dalších imunohistochemických metod. Jak ale s takto získanou informací naložit? Řada nemocných má detekovatelné mikrometastázy již v časných stádiích nemoci, u některých z nich nemoc generalizuje, u jiných dojde k úzdavě. V pokročilých stádiích rakoviny plic lze prokázat mikrometastatický rozsev u více než poloviny nemocných. Někteří mají opět šanci na uzdravu, ale jak je identifikovat? Jak selektovat nemocné, kteří mohou profitovat z operace i při klinicky metastazujícím karcinomu (např. při solitárních mozkových metastázách)?

Na úrovni subcelulární přibývá otázek (zatím převážně teoretických) geometrickou řadou. Asi by nebylo potřeba onkochirurgie, pokud by se podařilo zabránit mutacím aktivujícím onkogeny či inaktivujícím supresorové geny. Stejně účinné by bylo, pokud by se podařilo držet při náležité funkci procesy zajišťující reparaci mutovaných částí DNA. Mitogenní stimulaci lze omezit cestou blokády syntézy růstových faktorů nebo jejich receptorů. Další výzvou pro genetiky je otázka kontroly buněčné proliferace, senescence a apoptózy, stejně jako problematika neomezené replikace při patologické funkci telomerázy. Ale ani zmutované buňky vymykající se

kontrole proliferace a apoptózy nemohou samy o sobě dát vzniknout nádoru, pokud nejsou schopny zajistit si vlastní cévní zásobení cestou neoangiogeneze. Stabilita rovnováhy aktivátorů a inhibitorů angiogeneze je křehká, lze ji naklonit směrem k neovaskularizaci nádoru, ale také cílenými zásahy stabilizovat, což představuje už ne pouze teoretický směr protinádorové terapie. Tento limitující faktor platí samozřejmě i pro vzdálené metastázy. V metastatické kaskádě od narušení integrity přes migraci buněk do cévního oběhu, adhezi k endotelu v cílovém orgánu, vycestování do cílové tkáně nebo orgánu až po nekontrolovaný další růst metastázy je limitující kterýkoli stupeň kaskády.

Otázek je mnoho a počet stránek limitován. Předkládaná monografie si vzala za cíl shrnout všeobecné poznatky o kancerogenezi plicní rakoviny na úrovni, která odpovídá potřebám lékaře řešícího indikace jednotlivých diagnostických a léčebných procedur u nemocných trpících plicním karcinomem. Stručné poznámky o biologii, epidemiologii, histologické klasifikaci, klinice, diagnostice a stagingu jsou proto nezbytným úvodem k obecným kapitolám zabývajícím se chirurgickou, pneumoonkologickou a anesteziologickou problematikou operační léčby plicní rakoviny z interdisciplinárního hlediska.

Část speciální je určena především chirurgům. Předkládá v nezbytném rozsahu technické a taktické konsekvence jednotlivých typů operací od nejmenších zákroků po pneumonektomie s maximálním důrazem na hledisko chirurgické rutiny. V podkapitolách týkajících se méně častých typů operací (rozšířené resekce, miniinvasivní výkony) jsou podrobněji komentovány okolnosti a postupy, které se denní běžné praxi vymykají, s důrazem na praxi vlastního pracoviště. Zvláštní oddíl knihy je pak věnován problematice zákroků na lymfatickém systému plic, která je v naší literatuře neprávem opomíjena. V závěru monografie jsou konkretizovány možné peroperační a pooperační komplikace a návrhy na jejich řešení.

Zcela jistě nebylo možné v tomto úzkém rámci komentovat veškerou interdisciplinární problematiku pneumologie, pneumoonkologie a onkopatologie ani zaujmout stanoviska k nejaktuálnějším poznatkům z těchto oborů. Nezbyvá než doufat, že tato monografie bude vhodnou didaktickou pomůckou a relevantním a dostatečně vyčerpávajícím zdrojem informací o chirurgické problematice karcinomu plic a že si najde alespoň příležitostně čtenáře.

Olomouc, prosinec 2005

Autor

Historický úvod

První zmínky o chirurgii plic pocházejí z 15. století. Rolando z Parmy popsal v roce 1496 úspěšné odstranění gangrenózního úseku plice vyhrézávajícího z hrudníku otevřenou ranou. (Brewer z proch.) Periferní část plice postiženou nádorem odstranil galvanokauterem v roce 1861 Péan. Pokusy odstranit větší část plice postiženou nádorem končily v té době zcela pravidelně neúspěchem. Helfenrichův pacient zemřel druhý den po odstranění nádoru hrudní stěny resekovaného spolu se středním a dolním lalokem pravé plice. Celou plíci odstranil v roce 1910 Kummel, nemocný operaci také nepřežil. Překážek na cestě k úspěchu byla celá řada. Patofyziologické důsledky otevření hrudníku, problematika spolehlivého uzavěru bronchovaskulární stopky plice, otázka zbytkové dutiny po odstranění plice a nemožnost účinně sanovat infekční komplikace dlouhou dobu bránily průkopníkům tohoto odvětví chirurgie dosahovat jiných než náhodných úspěchů.

Prvním milníkem na této strastiplné cestě bylo zvládnutí otázky anestezie během operace. Intratracheální kanylu s nafukovacím balonkem popsal sice již v roce 1896 Tuffier, nicméně cesta k dodnes aplikované metodě ventilace intermitentním přetlakem vedla oklikou přes Mikuliczovy operace v podtlakové komoře zkonstruované Sauerbruchem. V té byl operační tým a pacient vyjma hlavy. Tak mohl operovaný dýchat vzduch z atmosféry a plice byla rozepnuta díky podtlaku v komoře. Opačný princip, kdy anesteziolog a hlava pacienta byli v přetlakové komoře, vypracoval Robinson (1910). Alternativou těchto komplikovaných postupů byla v té době metoda „kontinuální respirace bez respiračních pohybů“, kterou popsali v roce 1909 Meltzer a Auer. K ventilaci používali kontinuální proud vzduchu a par anestetika vedený intratracheálně. Odtud byl už jen krůček k dnešní obvyklé intermitentní přetlakové ventilaci.

Dalším milníkem bylo vypracování metodiky jednodobé plicní resekce. To, co nám dnes připadá jako samozřejmost, tedy resekce plice s podvazem cév a uzavěrem pahýlu bronchu, primární uzavěr hrudníku a uzavřený systém hrudní drenáže, bylo poprvé popsáno Brunnem v roce 1918. Ve své sestavě popsal 6 lobektomií, z nichž 5 bylo úspěšných. Do té doby a ještě řadu let poté byly totiž resekce plic prováděny se střídavým úspěchem vícedobě za použití elastické ligatury plicní stopky. Principem takových operací bylo v první době vyvolat pleurodézou, ve druhé době uvolnit postižený plicní lalok a ischemizovat jeho stopku speciálním turniketem tak, aby se posléze spontánně odloučil. Letalita takových operací dosahovala 50 %. Turniketovou metodou provedli Graham se Singerem v roce 1933 první úspěšnou jednodobou pneumonektomii pro karcinom. Obliteraci pleurální dutiny zajistili torakoplastikou. Pacient přežil 30 let od operace, přežil dokonce svého operátora a zemřel ve věku 78 let. Tento výkon považuje Eloesser za třetí milník ve vývoji plicní chirurgie.

Významným problémem karcinomu plic je metastazování. Nemaleobuněčný plicní karcinom je charakteristický tím, že preferuje lymfatickou cestu. První, kdo zdůraznil význam lymfadenektomie při resekci pro plicní karcinom, byl v roce 1946

Allison. Popsal „radikální pneumonektomii“, která zahrnovala odstranění postižené plic (s intraperikardiálním podvazem cév) v bloku s mediastinálními uzlinami. Tato radikální pneumonektomie se pak stala principem léčení rakoviny plic do konce 50. let.

První lobektomii pro karcinom provedl sice již v roce 1913 Davies, ale nemocný zemřel 8. den po operaci. Až v roce 1959 Price-Thomas stanovil, že pokud je tumor lokalizován v jednom laloku plic a bronchus může být resekován 1 cm od makroskopické hranice tumoru, je indikována lobektomie a mediastinální lymfadenektomie. Cahan v roce 1960 popisuje tzv. „radikální lobektomii“, tedy resekci plicního laloku v bloku s hilovými a regionálními mediastinálními uzlinami, jako alternativu radikální pneumonektomie.

Zakladatelem české hrudní chirurgie je Diviš, který v roce 1926 provedl první úspěšnou resekci metastázy na světě, v roce 1931 první lobektomii u nás a v roce 1946 první úspěšnou pneumonektomii pro karcinom. První resekci plic ze stejné indikace na I. chirurgické klinice v Olomouci provedli v roce 1947 profesor Brunswick z USA a tehdejší přednosta kliniky profesor Rapant v rámci projektu UNRA. Tehdy byl položen základ dnešní olomoucké plicní chirurgie.

1 Biologie karcinomu plic

1.1 Kancerogeneze

Vlastní vznik plicního karcinomu – kancerogeneze – je dlouhodobý proces, jehož nejčastějším vyvolávajícím momentem je opakovaná a dlouhodobá expozice kancerogenním látkám obsaženým v zevním prostředí (cigaretový kouř, profesní zátěž, exhaláty apod.). Podstatou nádorového bujení je změna genetické výbavy buňky, která musí být natolik závažná, aby umožnila buňce nekontrolované dělení a nádorové buněčné populaci schopnost přežít v hostitelském organismu. Mutace mohou působit aktivaci protoonkogenů na onkogeny nebo inaktivaci supresorových genů. Zatímco onkogeny jsou dominantní, a k aktivaci proto stačí mutace jedné kopie genu, pro inaktivaci supresorového genu je nezbytná inaktivace obou genů heterozygotní buňky (mutace obou alel, nebo mutace jedné a delece druhé alely daného genu). Vlastní iniciaci cyklu buněčného dělení mohou způsobit změny různého rozsahu. Mohou to být bodové změny genomu na úrovni několika sekvencí (např. mutace p53), může jít o větší, cytogeneticky prokazatelné změny, např. zvýšení exprese či amplifikace genů (typické pro myc onkogeny u malobuněčné plicní rakoviny – small cell lung cancer, SCLC). Někdy jde o poruchy genetické výbavy buňky na úrovni chromozomů ve smyslu translokací celých chromozomů nebo jejich částí. Aneuploidie znamená ztrátu či získání celých chromozomů včetně důsledků z toho plynoucích (delece některých genů, např. 3p u SCLC), polyploidie znásobení celé sady chromozomů.

Další nekontrolované dělení buněk je vázáno na dvě základní podmínky. V první řadě si musí být nádorová populace schopna zajistit vlastní mitogenní stimulaci, například vlastní syntézou růstových faktorů (EGF – epidermální růstový faktor, TGF- α), zmnožením nebo změnou funkce membránových receptorů (EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor), chybnou signalizací na úrovni intracytoplazmatických transmiterů (mutace K-ras) nebo transkripčních faktorů (mutace beta-kateninu). Druhou podmínkou je ztráta citlivosti na kontrolu buněčného dělení. Buněčná proliferace je u diferencovaných eukaryotických buněk blokována posunem do klidových fází buněčného cyklu – postmitotické nebo do G0 fáze. Postmitotická fáze je charakterizována terminální diferenciací buňky, která se pak až do své vlastní smrti dále nedělí. Buňky z klidové fáze G0 mohou naopak po patřičné stimulaci vstoupit do procesu buněčného dělení. Faktory limitující buněčný cyklus mohou být opět poškozeny na úrovni extracelulární (např. inaktivace dráhy TGF- β) nebo na úrovni membrány stejně jako intracytoplazmaticky (zpětná vazba p53/mdm2).

Samotná nekontrolovaná proliferace samozřejmě není dostatečnou zárukou expanzivního růstu nádoru v hostitelském organismu. Proces buněčného dělení a diferenciaci má řadu dalších mechanismů, které tento děj velmi úspěšně kontrolují a opravují po celou dobu života jedince. Jedním z nejsilnějších korektorů poruch buněčného dělení je programovaná smrt buňky – apoptóza. Tímto mechanismem je vybavena každá živá buňka. Poškození buňky, respektive jejího genetického materiálu, které

učiní buňku nevhodnou pro další život, vyvolá kaskádu změn, která po jednotlivých krocích dovede buňku neodvratně až k buněčné smrti. Buňka určená k apoptóze může být rozpoznána a označena ze zevního prostředí a celý proces buněčné smrti může být nastartován cestou membránových receptorů, tzv. receptorů smrti (TNFR, Fas/CD95). Na ty se navážou příslušné ligandy (TNF, FasL – ligand Fas) a spustí caspázovou proteolytickou kaskádu. Intracelulární iniciaci procesu apoptózy způsobuje uvolnění cytochromu C z mitochondrií, který reaguje s iniciačními procaspázami a spouští typickou caspázovou kaskádu. Uvolňování cytochromu C z mitochondrií je moderováno protichůdně působícími proteiny z rodiny Bcl. Protein Bcl-2 je negativním regulátorem apoptózy – brání uvolnění cytochromu C do cytoplazmy, a tak brzdí spuštění caspázové kaskády. Protein Bax apoptózu podporuje, protože usnadňuje uvolnění cytochromu C do cytoplazmy a iniciaci efektorových caspáz. Geny rodiny Bcl-2 tvoří spolu s nádorovými supresory komplexní a velice účinný systém regulace apoptózy.

Podobným a přibližně stejně účinným regulátorem replikace je mechanismus senescence, tedy stárnutí buňky. Lidské buňky se totiž nemohou dělit neustále, po několika desítkách dělení se tento proces zpomalí a po 60–70 děleních se zastaví. Za kontrolu replikace jsou zodpovědné koncové repetitivní sekvence lineárních chromozomů TTAGGG zvané telomery. Telomery se při každém dělení zkracují o několik desítek dvojic nukleotidů, dosažení kritické délky telomer je signálem k zastavení replikace. Tento mechanismus může být blokován několika způsoby. Pro nádorové buňky je typické, že jsou schopny obnovovat délku telomer, např. patologickou aktivitou enzymu telomerázy, což dává takovým buňkám neomezený potenciál replikace.

1.2 Angiogeneze

Jak již bylo řečeno, prvotní a vyvolávající příčinou kancerogeneze jsou změny v genomu buňky, tedy mutace. Genetická instabilita je dána poruchou reparativních pochodů v nádorové buňce na úrovni jednotlivých sekvencí nukleotidů, na úrovni jednotlivých genů nebo i celých chromozomů a hraje nezastupitelnou roli v procesu kancerogeneze. Avšak ani buňky vymykající se kontrole replikace a reparace genetického materiálu včetně mechanismu programované smrti nemají zaručen úspěch na cestě ke vzniku autonomního nádoru. Schopnost nádorové tkáně zajistit si metabolické a exkreční nároky prostou difuzí je limitována desetinami milimetru, nádor přesahující objemem 1 mm³ si proto musí zjednat přístup k cévnímu systému, a to procesem zvaným angio-, respektive neoangiogeneze. Mechanismus angiogeneze je u každého organismu přísně kontrolovaným dějem, který umožňuje programovaný růst tkání a nezbytnou řízenou reparaci poškozených tkání. V případě nádorového bujení může být neoangiogeneze spuštěna poruchou rovnováhy mezi angiogenními aktivátory a inhibitory. Typickými aktivátory angiogeneze jsou hypoxie, hypoglykemie, růstové faktory (VEGF – vaskulární epiteliální růstový faktor, FGF – fibroblastový růstový faktor) a jejich receptory. Proces angiogeneze na druhé straně blokují intra- a extracelulární inhibitory (trombospondin-1, angiostatin, interferony alfa a beta). Porušení rovnováhy aktivátorů a inhibitorů ve prospěch prvních z nich zaručí nádorové tkáni neovaskularizaci, tedy proces, při kterém se z progenitorových buněk diferencují

endotelie primitivní tubulární sítě na nově se tvořícím stromatu. Již tato nezralá primární vaskulatura zajišťuje v této podobě metabolické nároky vznikajícího nádoru, s jeho růstem pak vyzárá do stabilní sítě novotvořených nádorových cév.

1.3 Metastatický potenciál

Kromě lokální invazivity tumoru je druhým základním atributem maligního nádoru metastatický potenciál. Tento jev je ve svém důsledku příčinou valné většiny úmrtí na novotvar, protože lokální růst tumoru jsme schopni ovlivnit většinou trvale, nebo alespoň dočasně, například radikální operací, ozářením nebo chemoterapií. Metastatický proces, je-li úspěšně nastartován, je projevem systémového selhání organismu, a jako takový musí být léčen. Přestože se jedná o celou kaskádu dějů a možnost zásahu je v podstatě na každém stupni této kaskády a úspěšná intervence na kterémkoli úseku tohoto procesu znamená zastavení procesu metastazování, jde na druhé straně o proces nesmírně polymorfní, s řadou reparativních dějů umožňujících obejít endogenní i exogenní obranné mechanismy dané např. protinádorovou imunitou nebo systémovou terapií. Kromě všech výše vyjmenovaných dějů zaručujících samostatný vznik a proliferaci nádoru je pro vznik metastázy potřebná celá řada dalších kroků na cestě k nekontrolované diseminaci tumoru.

V první řadě se musí vitální nádorová buňka uvolnit z primárního nádoru a skrze stroma, bazální membránu a endotel vycestovat do cévy. Pomocí krevního nebo lymfatického systému se musí dostat do tkáně, ve které jsou příhodné podmínky pro další růst metastázy. V této tkáni či orgánu se musí zastavit, respektive přichytit k endotelu příslušné cévy, a pomocí analogických mechanismů, které nádorové buňce pomohly do oběhu vcestovat, systém zase opustit. Za intercelulární integritu diferencovaných tkání jsou zodpovědné různé adhezivní molekuly ze skupiny kadherinů, integrinů, selektinů a imunoglobulinů. Kadheriny jsou transmembranózní glykoproteiny, které interagují s intracelulárními proteiny zvanými kateniny. Defekt v syntéze kteréhokoli z nich může znamenat vážné narušení intercelulární adhezivní vztahy v tumoru a může zapříčinit vyšší agresivitu tumoru. Integriny zprostředkovávají ve větší míře vazbu mezi buňkami a extracelulární matrix a změny jejich exprese mají analogické důsledky. Na interakcích cirkulujících buněk se podílejí selektiny, které spolu s CD 44 iniciují adhezi buněk (včetně metastatických) k endotelu. Proces migrace nádorových buněk podpůrnou tkání, transport bazální membránou a narušování intercelulárních vazeb by se neobešel bez specifických enzymů degradujících membránu i matrix. Je jich celá řada. Klíčovou roli v tomto procesu hrají matrixové metaloproteinázy (metaloproteinázy – MMP: gelatinázy, stromelyzin apod.), které mohou být produkovány nejen nádorovými buňkami, ale často a ve větší míře i buňkami stromatu. Stimulace sekrece těchto enzymů je řízena jak nádorovými buňkami, tak buňkami stromatu a řadou dalších tkáňových působků. Opačně působí řada tkáňových inhibitorů matrixových metaloproteináz (TIMP).

Samotný vznik a růst nádoru se neděje izolovaně, ale na pozadí organismu, ve kterém vznikl. Pokud však již detekujeme vitální nádorovou tkáň, je nutno předpokládat, že obranné mechanismy hostitele byly do značné míry překonány a samotný nádor si

selekcí stále životaschopnějších buněk zajistil výhodné podmínky pro další proliferaci na úkor hostitelského organismu. Ten je sice schopen do určité míry ovlivňovat růst nádoru například pomocí různých růstových faktorů (PDGF – růstový faktor odvozený z trombocytů, EGF – epidermální růstový faktor, VEGF – vaskulární epiteliální růstový faktor, bombesin), ale jak již bylo řečeno, nádor je schopen si stimulaci většinou zajistit sám, případně blokovat zpětné vazby negativně regulující jeho růst. Řada nádorů je hormonálně dependentní. Je to většinou dáno poruchou na úrovni receptorů (v pozitivním smyslu – zvýšení počtu receptorů, zvýšení jejich citlivosti či trvalá stimulace). Pak stimulují růst nádoru na úkor zdravé tkáně i normální hladiny hormonů. Na druhé straně dává tato okolnost možnosti pro cílenou terapii.

Zcela zásadní úlohu v nádorovém růstu a protinádorové obraně má přirozená protinádorová imunita hostitele. Její humorální složka je zodpovědná především za rozpoznání, respektive označení nádorové tkáně. Efektorová složka je převážně buněčná: cytotoxické a NK lymfocyty, makrofágy a specifická cytolyza za účasti komplementu. Za selhání, respektive nižší efektivitu imunitních kontrolních mechanismů kancerogeneze může být zodpovědná řada dějů: selekce neantigenních nebo hypoantigenních nádorových klonů, zvýšená nabídka, respektive vysycení receptorů efektorových buněk při nadměrné cytolyze a degradaci buněčných membrán, redukce či ztráta přirozených antigenů stimulujících cytotoxickou imunitní odpověď a řada dalších.

Vše výše uvedené je jen hrubým nárysem nesmírně komplikovaných, neúplně poznávaných a složitě provázaných procesů dávajících předpoklady pro vznik nádoru. Tato složitost vysvětluje, proč indukční fáze procesu kancerogeneze trvá řádově desítky let a fáze carcinoma in situ roky (5–10 let). První etapa progresu nádoru, etapa invazivního růstu, trvá obvykle 1–3 roky. V této fázi je ještě možné nádor postihnout definitivně – lokálním ošetřením. Etapa poslední, ve které nádor diseminuje, může mít různé trvání, od jednoho roku po několik let. Závisí to na rychlosti proliferace nádorových buněk, reakci organismu a na úspěšnosti terapie. Nicméně fakt, že se denně setkáváme s nádorovými afekcemi různé povahy, závažnosti i rozsahu, svědčí o tom, jak je proces kancerogeneze nesmírně variabilní, a přesto nebo právě proto neobyčejně úspěšný.

2 Epidemiologie karcinomu plic

2.1 Epidemiologické ukazatele

Plicní rakovina je nejčastějším typem zhoubného nádoru v lidské populaci a patří obecně k nádorovým onemocněním s nejvyšší letalitou (Textbook of Lung Cancer, IASLC, 2000). Celosvětově jí patří první příčka v absolutním počtu nově diagnostikovaných případů za rok, což činí 12,8 % všech karcinomů, stejně vysoko si stojí v nádorové letalitě (921 000 úmrtí na nádor/rok, 17,8 % všech úmrtí na nádor). Incidence tohoto novotvaru celosvětově stoupá asi o 0,5 % za rok. Částečně je to dáno lepšími diagnostickými možnostmi v rozvojových zemích. Jeho výskyt převažuje v mužské populaci v poměru 10 : 4. Vysoké počty plicních karcinomů jsou u mužů i žen v Severní Americe a v západní Evropě, v mužské populaci podobně jako u nás v poslední dekádě incidence klesá.

Pokud pomineme kožní nádory, plicní karcinom zaujímá v České republice druhé místo v incidenci zhoubných novotvarů za kolorektálním karcinomem, v úmrtnosti jej stále předstihuje.

V roce 2002 bylo nově hlášeno 4170 karcinomů kolorekta u mužů a 5378 u žen (celkem 9548 onemocnění), na stejnou diagnózu zemřelo ve stejné době 2560 mužů, což znamená světové prvenství, a 1893 žen – druhé místo za Maďarkami (celkem 4453 úmrtí). V tomtéž roce bylo hlášeno 4536 karcinomů plic u mužů a 3312 karcinomů u žen (celkem 5941 onemocnění) a 4268 úmrtí u mužů a 1273 u žen, tedy celkem 5541 úmrtí na diagnózu karcinomu plic. Jak již bylo zmíněno, incidence plicního karcinomu u našich mužů od roku 1996 klesá (5131 v roce 1996, 4536 v roce 2002), u žen jde od roku 1970 o takřka čtyřnásobný nárůst (z 387 v roce 1970 na 1405 v roce 2002).

Pro relativní incidenci pak platí tato čísla: ze 102,3/100 000 obyvatel v roce 1996 u mužů pokles na 91,5/100 000 v roce 2002 a ze 7,7/100 000 obyvatel v roce 1970 nárůst na 26,9/100 000 obyvatel v roce 2002 u žen. Relativní incidence plicního karcinomu bez rozdílu pohlaví byla pro rok 2002 hlášena 59,2/100 000 obyvatel.

Pro zopakování budou připomenuty některé důležité ukazatele:

Absolutní počet: výskyt nových onemocnění v časovém období u definované populace v daném období.

Relativní incidence: poměr počtu nových případů na 100 000 obyvatel za rok.

Průměrný roční přírůstek: procento růstu (poklesu) daného ukazatele vůči prvnímu roku sledovaného období.

Prevalence: počet hlášených osob s daným onemocněním k určitému datu daného roku.

Specifická mortalita: počet zemřelých na danou příčinu smrti přepočtený na 100 000 obyvatel.

2.2 Vývoj epidemiologie karcinomu plic

Přestože vznik rakoviny plic je jistě multifaktoriální (exhaláty, kouř z kamen, profesionální vlivy, strava, genetická zátěž, spoluúčast chronického zánětu), pravdou je, že přibližně 90 % nemocných bylo vystaveno aktivně či pasivně tabákovému kouři. Na souvislost mezi kouřením tabáku a vznikem plicní rakoviny sice upozornil Rottman již v roce 1898, nicméně první srovnávací studie týkající se incidence plicního karcinomu na populacích kuřáků a nekuřáků spadají do 30. let minulého století. To byla první etapa studia epidemiologie plicní rakoviny, ve které se podařilo prokázat určitou souvislost mezi kouřením a vznikem zhoubných plicních nádorů. Během dvaceti let postupně narůstalo množství informací a hloubka a rozsah studií věnujících se této problematice, takže na začátku 50. let byl obecně deklarován vztah mezi expozicí tabákovému kouři a vznikem plicní rakoviny. Bohužel, zatím jenom na papíře a směrem k vědecké obci. Proto tento údaj zůstal bez odezvy na spotřebě tabákových výrobků.

Od 50. let minulého století lze datovat druhou fázi studia epidemiologie plicní rakoviny, ve které postupně narůstaly znalosti o biologii a etiologii plicních nádorů a byly shromážděny poměrně přesné údaje o incidenci a mortalitě plicní rakoviny v kuřácké i nekuřácké populaci. Tato fakta již byla prezentována veřejně a s dostatečnou publicitou. Určitý diferencovaný přístup ke kouření zejména v civilizovaném světě byl sledovatelný. Byly nalezeny korelace mezi dávkou, respektive datem začátku expozice a rizikem vzniku karcinomu. Byl pozorován evidentní nárůst incidence i prevalence v ženské populaci. Další typy, respektive lokalizace nádorů byly uvedeny do souvislosti s kouřením (orofaryngeální, laryngeální, ezofageální, pankreatický, karcinomy krčku dělohy, ledviny, měchýře, žaludku). Kouřením vyvolávané nádory se staly globálním zdravotnickým problémem zatím sledovaným pouze v rozvinutých zemích. Vzhledem k době expozice (u mužů exponenciální nárůst návyku během 1. světové války, u žen během druhé) byl pozorován nárůst incidence i prevalence zejména v mužské populaci.

Třetí perioda studia epidemiologie plicního karcinomu je charakterizována poměrně přesnou deskriptivní statistikou internacionálního charakteru, jsou popsány lokality s enormní prevalencí (afroamerická populace v New Orleans, maorská populace na Novém Zélandu, slovanská populace v polském Slezsku, Československu). Místa s nízkým výskytem ale neexistují (až na výjimky v rozvojovém světě). Ve skandinávských zemích je patrný pokles v počtech nově diagnostikovaných nádorů, dosažený poměrně úspěšně zavedenými protikuřáckými programy (Norsko, Švédsko). Určitý podíl na úspěchu těchto aktivit ve skandinávských zemích mělo omezení vlivu lobby producentů tabákových výrobků v těchto zemích s tradičně rozvinutou demokracií. Vlivem epidemického nárůstu kouření mezi adolescenty po 2. světové válce v Japonsku a posléze i v Číně narůstá podíl nemocí vázaných na tabákový kouř exponenciálně i v těchto lidnatých zemích.

Poslední údobí v epidemiologii plicního karcinomu lze charakterizovat jako selhání veřejného zdravotního systému. Všeobecná obliba kouření nastartovaná v 60. letech a nebývalý nárůst tohoto návyku u žen znamenají stabilní, respektive lehce klesající výskyt karcinomu v mužské populaci, přestože v některých zemích už přinášeji

výsledky kampaně na eradikaci kuřáckého návyku (zákazy kouření ve veřejných prostorech v Itálii a Irsku). Incidence, ale i prevalence u žen však dokazují, že původní hypotéza, která předpokládala nižší citlivost ženského organismu na tabákový kouř, je zcela chybná, veškeré statistické údaje naopak kometují trojnásobný až čtyřnásobný nárůst výskytu plicní rakoviny v ženské populaci v posledních čtyřech dekádách minulého století. Další předpoklad, že light tabákové výrobky omezí zdravotní dopady kouření, se ukázal jako lichý. Vzhledem ke změněnému spektru škodlivin neklesla absolutní čísla, ale změnil se poměr spinocelulárních karcinomů ve prospěch adenokarcinomů.

Existuje řada dalších škodlivin, které mohou při déletrvající expozici vyvolat plicní nádorové bujení. Nejčastějšími noxami jsou azbest, arzen, chrom a vinylchlorid, v naší zemi je specifická problematika uranu a radonu. Další obviňovanou škodlivinou jsou exhaláty dieselových motorů.

Naopak, řada dalších látek může působit preventivně, a tedy riziko karcinomu snižovat (například zvýšená konzumace ovoce a zeleniny, dieta s nízkým obsahem tuků). Nic to však nemění na faktu, že nemoci vázané na kouření tabáku jsou celosvětovým zdravotnickým problémem, který je daleko nejlépe řešitelný prevencí. Neexistují žádné bezpečné cigarety, není z nich méně kouře ani škodlivin. Mladá generace se prostě nesmí naučit kouřit a ta starší by si měla tento zhoubný stereotyp odvyknout.

3 Histologická klasifikace

3.1 Klasifikace epitelálních plicních nádorů

Poslední revize WHO klasifikace epitelálních plicních nádorů proběhla podle návrhu IASLC 10. 10. 1998, zkrácenou verzi předkládá tabulka 1.

Tab. 1 *Maligní epitelální nádory*

preinvazivní léze

- dlaždicobuněčná dysplazie/karcinom in situ
- atypická adenomatózní hyperplazie
- difuzní idiopatická plicní hyperplazie z neuroendokrinních buněk

invazivní maligní nádory

■ dlaždicobuněčný karcinom

- papilární
- z jasných buněk

■ malobuněčný karcinom

- kombinovaný malobuněčný karcinom

■ adenokarcinom

- acinární
- papilární
- bronchioloalveolární
 - nemucinózní
 - mucinózní
 - smíšený mucinózní a nemucinózní nebo přechodný
- adenokarcinom se smíšenými podtypy
- solidní adenokarcinom s produkcí hlenu
 - fetální adenokarcinom
 - mucinózní (koloidní) adenokarcinom
 - mucinózní cystadenokarcinom
 - adenokarcinom z buněk tvaru pečetiho prstenu
 - adenokarcinom z jasných buněk

■ velkobuněčný karcinom

- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
 - kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
- bazaloidní karcinom

Pokračování tabulky na následující straně