

## VČASNÁ DIAGNOSTIKA KARCINOMU PLIC

**MUDr. Vladislav Hytych, MUDr. Alice Vernerová, MUDr. Pavel Horažďovský**

**Causa subita : časopis pro lékaře v 1. linii. 2006, Roč. 9, č. 7, s. 261,-266. ISSN: 1212-0197.**

### **Souhrn**

V článku autoři charakterizují jednotlivé kroky v diagnostice bronchogenního karcinomu. Důraz kladou na anamnézu, fyzikální vyšetření, radiodiagnostiku a bronchoskopii. Nedílnou součástí celého diagnostického postupu jsou chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii. Zvláště připomínají mezioborovou spolupráci, vyšetření funkční, kardiologické, interní a anesteziologické. V závěru shrnují základní doporučené postupy v diagnostice rakoviny plic.

**Klíčová slova:** karcinom plic, diagnostika, mezioborová spolupráce

### **Úvod**

Karcinom plic je jedním z nejčastějších maligních nádorů. Paracelsus (1420) hovoří o vzácném plicním onemocnění krušnohorských havířů. První patolog, který popsal rakovinu plic byl K. Rokitanský v roce 1842.

Incidence plicního karcinomu je v ČR 95/100 000 mužů a 26/100 000 žen. Ročně je diagnostikováno více jak 6 000 nových onemocnění a stejný počet nemocných umírá. V USA bylo v roce 2005 zjištěno 174 470 nových případů plicní rakoviny a 162 460 nemocných zemřelo (1,10).

V etiologii se uplatňuje především kouření cigaret (2,6,10), méně doutníků či dýmky. Přibližně 90% nemocných kouří nebo kouřilo. Vykouření celkového počtu 180 000 cigaret zvyšuje riziko vzniku karcinomu plic 20x. Každý šestý silný kuřák onemocní rakovinou plic. Pasivní kouření zvyšuje riziko vzniku onemocnění 2x.

Z dalších faktorů se při vzniku onemocnění uplatňují životní prostředí, genetická výbava, expozice těžkými kovy, polycyklickými uhlovodíky a radioaktivními látkami zejména radonem (2).

### **Histologický typ (typing)**

Maligní epitelové nádory plic tvoří 8 podjednotek : 1) dlaždicobuněčný karcinom, 2) malobuněčný karcinom, 3) adenokarcinom, 4) velkobuněčný karcinom, 5) pleomorfní karcinom, 6) neuroendokrinní karcinom (dříve karcinoid), 7) karcinom typu buněk slinných žláz (dříve bronchialveolární karcinom) a 8) neklasifikovaný karcinom (10).

Prakticky dělíme tyto nádory na malobuněčný karcinom (SCLC – small cell lung carcinoma) a nemalobuněčné karcinomy (dlaždicobuněčný, velkobuněčný a adenokarcinom, NSCLC – non- small cell lung carcinoma). Ostatní karcinomy stojí mimo toto dělení.

Mezi maligní neepitelové nádory patří fibromezoteliom, mezoteliom, melanom a maltom (lymfom z B-buněk tzv. mucosa- associated lymphoid tissue).

Nádory jednoho histologického typu se liší biologickou aktivitou, proto určujeme stupeň malignity nádoru (grading) na základě histologických a cytologických kritérií. Rozlišujeme dobrou, střední a nízkou diferenciaci (G1, G2, G3).

### **Rozsah rakoviny (staging)**

Určení rozsahu rakoviny plic je nezbytné pro zvolení léčebného plánu. Stejně jako u ostatních maligních onemocnění používáme klasifikaci TNM (6,10):

T1 – periferní tumor do 3 cm v průměru

T2 – tumor větší než 3 cm v průměru, je-li v hlavním bronchu, pak ve vzdálenosti větší než 2cm od kariny

T3 – tumor pronikající do stěny hrudní, bránice, perikardu, a je-li v hlavním bronchu blíže než 2 cm od kariny

T4 – tumor pronikající do mediastina, obratlů, infiltrace kariny, pleurální výpotek, metastáza ve stejném laloku plic

N1 – metastázy v uzlinách subsegmentárních, segmentárních nebo hilových

N2 – metastázy v uzlinách mediastinálních

N3 – metastázy v druhostranných uzlinách mediastinálních

M1 – vzdálené metastázy

Stadium podle TNM klasifikace:

IA T1 N0 M0

IB T2 N0 M0

IIA T1 N1 M0

IIB T2 N1 M0, T3 N0 M0

IIIA T3 N1 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0

IIIB T4, jakékoliv N, M0; jakékoliv T, N3, M0

### **Diagnostika**

Cílem diagnostiky je určit, zda se jedná o plicní karcinom, dále stanovit histologický typ (typing) a stupeň dediferenciace (grading), stádium onemocnění (staging) a celkový stav nemocného s přidruženými chorobami.

Diagnostika se opírá o anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní a radiodiagnostické vyšetření, bronchoskopii, cytologické a histologické vyšetření. Při stanovení diagnózy a stadia onemocnění využíváme i chirurgických vyšetřovacích metod (2,6,8,10).

### **Anamnéza**

- **kouření** - aktivní (počet let, denní dávka, celkový počet vykouřených cigaret) či pasivní.
- **životní prostředí**
- **pracovní anamnéza**
- **kašel a hemoptýza** – změna charakteru a intenzity kašle, stejně jako změna barvy a kvality sputa, hemoptýza, jsou vedoucími příznaky při podezření na tumor plic.
- **dušnost** - je způsobena obstrukcí průdušek nádorem při již existující CHOPN, pleurálním nebo perikardiálním výpotkem, mnohočetnými metastázami v plicích či nádorovou lymfangiopatií.
- **opakované „virózy“** – ataky horečnatých onemocnění s třesavkami, únavností, malátností, s kašlem a vykašláváním hnisavého sputa, které jsou na RTG snímku lokalizované do stejného místa opakovaně v průběhu několika týdnů. Způsobuje je pneumonitida za překážkou.
- **chrapot** – bývá způsoben parézou levé hlasivky při postižení n. recurrens vlevo nádorovou infiltrací nebo útlakem zvětšených lymfatických uzlin pod obloukem aorty v místě, kde zvrtný nerv opouští n. vagus (vpravo odstupuje n. recurrens ve vrcholu na úrovni a. subclavia).
- **bolest** – je příznakem pokročilého onemocnění, při prorůstání do nástěnné pleury, stěny hrudní a žeber (plicní parenchym nebolí). Může být prvním příznakem **Pancoastova** tumoru, kde nacházíme i **Claude- Bernard- Hornerovo trias** (ptóza, mioza, enoftalmus).

### **Fyzikální nález**

Objektivní nález se mění podle pokročilosti onemocnění. Na počátku je negativní, později nacházíme cyanózu, paličkové prsty, gynekomastii, otoky, cushingoidní vzhled, apod. Při poslechu objevíme pískoty, vrzoty nebo vlhké fenomény. Bubínkový poklep a neslyšné dýchání nacházíme u atelektázy.

### **Laboratorní vyšetření**

- **anémie, polycytémie, leukemoidní reakce**
- **hyperkalcémie** – nadprodukce parathyreoidního hormon-related peptidu (slabost, nechutenství, bolesti břicha, zácpa)
- **hyponatrémie** – neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (únava, slabost, nechutenství, zvracení)

### **Syndromy**

- **nefrotický syndrom**
- **Cushingův syndrom** – habitus, slabost, hypertenze, intolerance glukózy, hypokalemická alkalóza
- **Lambert - Eatonův syndrom** – slabost, únavnost, hyporeflexie

### **Zobrazovací metody**

Přehledný snímek hrudníku (skiagram) vstoje v zadopřední projekci a bočný snímek jsou základním radiologickým vyšetřením. Zobrazují i prostory za srdečním stínem a za sternem. Dávají nám prostorovou představu o lokalizaci nálezu (2,4,6,8,10).

Výpočetní tomografie (CT) se stala bazálním vyšetřením v pneumologii a pneumochirurgii. Při vyšetření hrudníku se užívá řezů po 1-1,5 cm, které na sebe navazují. Standardem je použití kontrastní látky. Vyšetřuje se jedním speciálním oknem plicní parenchym a druhým mezihrudí v arteriální a venózní fázi. Softwarové vybavení CT přístrojů umožňuje rekonstrukci v libovolné rovině, trojrozměrné zobrazení, CT angiografii nebo virtuální bronchoskopii. Optimální je použití spirálního CT k jednorázovému vyšetření mozku, hrudníku a břicha (8,10).

Magnetickou rezonanci (MRI) používáme k vyšetření cév, mediastina, bránice, hrudní stěny a zejména k diagnostice metastáz do mozku.

Sonografií vyšetřujeme dutinu břišní a diagnostikujeme pleurální výpotky.

Pozitronová emisní tomografie (PET) využívá sledování metabolismu glukózy značené izotopem fluóru 18. V místech zvýšené metabolické aktivity dochází ke zvýšení konzumace glukózy. Nověji je PET integrována do jednoho přístroje s CT (PET/CT). Používá se v diferenciální diagnostice periferních plicních uzlů. Negativní nález s vysokou pravděpodobností svědčí pro nezhoubnou lézi (výjimku tvoří bronchioalveolární karcinom), pozitivní nález může vedle nádoru představovat i zánětlivé změny (6,8,10).

### **Bronchoskopie**

Bronchoskopie je endoskopická technika, která umožňuje přímé vizuální ověření endobronchiálního procesu (6).

Vyšetření je možno provést v celkové snestezii, analgosedaci či lokální anestézii. Provádí se rigidním bronchoskopem, fibroskopem nebo videofibrobronchoskopem.

Cílem výkonu je stanovit rozsah a stupeň patologického postižení a odebrat cíleně vhodný materiál na cytologické a histologické vyšetření klíčkovou excizí, kartáčkovou biopsií, aspirací, laváží či punkční biopsií transtracheální nebo transbronchiální (2,6,8,10).

Autofluorescenční bronchoskopie využívá rozdílné emise světla ze zdravé a nádorové tkáně po expozici modrým světlem o vlnové délce 442 nm. Obraz je snímán digitální kamerou a převádí se na barevný obraz, kde je patologická tkáň červená a normální tkáň zelená.

Progresivní metodou je sonografické vyšetření dýchacích cest (EBUS - endo-bronchial ultra-sound). Ultrazvuková sonda je součástí endoskopu a umožňuje získat obraz stěny bronchu a přilehlých uzlin. Barevně zachycuje proudění krve v cévách.

### **Transtorakální punkce**

Pod CT kontrolou je zavedena v místním znecitlivění tenká pružná jehla do hrudníku ve snaze zastínout podezřelou lézi a odebrat vzorek na cytologické vyšetření (2,8,10). Výkon může být komplikován iatrogenním pneumotoraxem při úniku vzduchu do pleurální dutiny nebo hemotoraxem při poškození parenchymu nebo a. intercostalis. Negativní výsledek nevyloučí malignitu a můžeme způsobit vznik implantačních metastáz v punkčním kanále. Výkon indikujeme zásadně pouze u inoperabilních nemocných s velkou periferní lézí těsně při stěně hrudní.

### **Pleurální punkce**

Místo pro punkci volíme na základě rtg vyšetření, CT nebo po označení místa podle sonografického nálezu. Přítomnost maligních buněk svědčí pro pokročilé onemocnění (2,8,10). Při negativním nálezu můžeme určit na základě punkce příčinu tvorby fluidotoraxu. Výpotky obecně dělíme na lymfocytární, mezoteliální, smíšené, zánětlivé, eozinofilní a pestré.

### **Nádorové markery**

NSE - neuron specific enolase, CEA - carcinoembryonic antigen, CYFRA - cytokeratin 19 fragments, SCC - squamous cell carcinoma antigen, CA 125 - cancer antigen CA 125 a TPA - tissue polypeptide antigen se zatím nepoužívají pro screening ani v diagnostickém procesu bronchogenního karcinomu (2,9).

### **Chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii**

Cílem je odebrat vzorek k cytologickému, histologickému a mikrobiologickému vyšetření a pomoci stanovit diagnózu plicní choroby. Mezi klasické chirurgické výkony patří (5):

- **Skalénová biopsie** - exstirpace tuku s lymfatickými uzlinami v nadklíčkové krajině z trigonum omoclaviculare.
- **Parasternální mediastinotomie** - odběr tkáně z horního předního mediastina.
- **Mediastinoskopie** - vizualizace a odběr tkáně z horního středního mediastina.
- **Torakoskopie** - přímé vyšetření plic, mediastina, bránice a pleury pohledem a cílený odběr tkáně.
- **Otevřená plicní biopsie** - vyšetření zrakem a v dosahu prstu také pohmatem. Plicní tkáň klínovitě resekuje a můžeme odebrat i vzorky pleury a přístupné mediastinální uzliny.
- **Videomediastinoskopie** - pod kontrolou monitoru lze exstirpovat uzliny ve středním mediastinu k úrovni hlavních bronchů.
- **Videotorakoskopie (VTS) a video-asistovaná torakoskopie (VATS)** - nahradily torakoskopii a otevřenou biopsii. VATS spojuje výhody torakoskopie s palpací plicní tkáně cestou minitorakotomie.

## **Funkční vyšetření plic**

Vyšetření funkce plic umožňuje odhadnout rozsah plicní tkáně, která může být z diagnostických či terapeutických důvodů odstraněna (4).

Sledujeme zejména vitální kapacitu (VC- vital capacity) a usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu (FEV1- forced expiratory volume). FEV1 > 2 litry je hranicí pro pneumonektomii, FEV1 > 1 litr pro lobektomii a FEV1 > 0,6 litru pro klínovitou či segmentární resekci. VC a FEV1 > 60% náležitých hodnot umožňuje pneumonektomii a VC a FEV1 > 50% lobektomii.

TLCO je faktor přenosu plynu v plicích. Hodnota < 40% představuje kontraindikaci plicní resekce.

Spiroergometrii provádíme formou stupňované zátěže. Limitní hodnota pro resekční výkon byla stanovena na 10 ml/ kg.min<sup>-1</sup>.

## **Algoritmus funkčního vyšetření plic**

1. anamnéza, 2. spirometrie, 3. TLCO, 4. ventilační scintigrafie, 5. spiroergometrie (4)

## **Algoritmus kardiologického vyšetření**

1. anamnéza, 2. EKG, ECHO, 3. zátěžový test, 4. koronarografie, 5. PTCA nebo bypass (3)

## **Interní příprava**

U nemocných je třeba korigovat anemii a granulocytopenii. Převést pacienty s diabetem na krátkodobé inzulínové preparáty a nemocné s warfarinem a pelentanem na nízkomolekulární analogy heparinu. Bezpodmínečně je třeba vysadit anopyrin. Nutná je kompenzace hypertenze, renální nedostatečnosti, apod. V některých případech je vhodné spolupracovat s hepatologem, nefrologem, hematologem a dalšími odborníky (7).

## **Závěr**

Úkolem diagnostiky je určit, zda se u nemocného jedná o plicní karcinom (typing, grading). Je třeba stanovit rozsahu onemocnění (staging), posoudit celkový stav nemocného a navrhnout terapii.

Probíhá v několika krocích:

1. **ověření bronchogenního karcinomu** – anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření, RTG plic, CT hrudníku, bronchoskopie, punkce uzlin nebo výpotku

2. **stadium onemocnění – 1+** sono břicha, CT nebo MR mozku, scintigrafie skeletu, PET/CT vyšetření
3. **upřesnění onemocnění –1+2+** transtorakální punkce, chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii.
4. **před operací – 1+2+3+** funkční, kardiologické, interní a anesteziologické vyšetření

Celý proces vyžaduje spolupráci praktického lékaře, pneumologa, radiodiagnostika, bronchologa, cytologa, histologa, internisty, onkologa, chirurga a dalších.

#### Literatura:

1. American Society of Clinical Oncology: ASCO Special Article- Clinical Cancer Advances 2005: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening- A Report From the American Society of Clinical Oncology, Journal of Clinical Oncology, 2006, 24, 1, 190- 205.
2. American Society of Cytopathology: Practice Guidelines, XI Respiratory Tract Supplementary Information, ASC Executive Board, 2004.
3. Cagirici U., Nalbantgil S., Cakan A., Turhan K.: A new algorithm for preoperative cardiac assessment in patients undergoing pulmonary resection, Texas Heart Institute Journal, 2005, 32: 159- 162.
4. Hytych V., Vernerová A., Horažďovský P.: Předoperační příprava před operací plic, Causa Subita, 2006, 1,
5. Hytych V., Vernerová A., Horažďovský P.: Chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii, Causa Subita, 2006, 5, v tisku.
6. Musil J., Petřík F., Trefný M a kol.: Pneumologie, Karolinum, 2005: 186- 198.
7. Novák K., Pešek M., Kasal E., Chudáček Z.: Plicní resekce, GRANADA Publishing, spol. s r.o., 2000: 27- 41.
8. Rivera M.P., Detterbeck F., Mehta A.C.: Diagnosis of Lung Cancer, Chest, 2003, 123, 129- 136.
9. Stieber P., Aronsson A.C., Brian K., Kulpa J., Lamerz R., Molina R., van Dalen A.: Tumour markers in lung cancer, EGTM recommendations, 1999.
10. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute: Non- Small Cell Lung Cancer (PDQ): Treatment Health Professional Version, www.cancer.gov., 2006.