



## 5 NEMALOBUNĚČNÝ A MALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC

Kapitola vychází ze dvou klinických standardů ČPFS věnovaných nemalobuněčnému (NSCLC), resp. malobuněčnému karcinomu plic (SCLC). Úvodní oddíl 5.1 shrnuje společné informace k oběma podtypům, oddíl 5.2 je pak věnován léčbě NSCLC a oddíl 5.3 léčbě SCLC. Oddíl 5.4 zahrnující další péči (včetně paliativní léčby) a ostatní podstatné informace týkající se karcinomu plic je opět společný pro oba podtypy.

### 5.1 KLINICKÉ STANDARDY KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S KARCINOMEM PLIC

Jana Skříčková, Miloš Pešek, Vítězslav Kolek, Pavel Šlampa, Petr Zatloukal, Adam Peštál

#### VÝVOJOVÉ TÝMY

Klinické standardy (KS) vyvíjely autorské týmy České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno, s použitím literárních pramenů a zahraničních guidelineů.

#### 5.1.1 Základní informace o klinických standardech

##### VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÝCH STANDARDŮ

###### Stávající stav

Hlavní autoři spolu s interními guaranty provedli výběr výše uvedeného zahraničního KDP ESMO Clinical Recommendations a aplikovali jeho „major recommendations“ jako základ pro adaptaci tohoto KDP do českých podmínek.

###### Navrhované řešení

Do budoucna by bylo vhodné při dalších korekcích KS využít tuzemských zkušeností vycházejících ze studií prováděných českými autory. Stávající KS obsahuje doporučení, aby některé diagnostické a léčebné postupy byly realizovány výhradně pod kontrolou vědeckých studií prováděných podle striktních protokolů. Tímto způsobem lze zajistit vyšší kvalitu vědeckých důkazů v budoucnu.

##### KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Při vývoji KS byl použit systém klasifikace doporučení American Society of Clinical Oncology.

###### Kvalita vědeckého důkazu

I	Důkazy získané z metaanalýzy více kvalitních, kontrolovaných studií. Randomizované studie s nízkou mírou falešně pozitivních a falešně negativních výsledků (vysoká kvalita).
II	Důkazy získané z nejméně jedné kvalitní experimentální studie. Randomizované studie s vysokou mírou falešně pozitivních a/nebo falešně negativních výsledků (nízká kvalita).
III	Důkazy získané z kvalitních kvaziexperimentálních studií, jakými jsou nerandomizované studie, kontrolované nekomparativní, kohortové studie případů a kontrol.
IV	Důkazy získané z dobře navržených, neexperimentálních studií, jakými jsou srovnávací a korelační deskriptivní studie a studie případové.
V	Důkazy získané z kazuistik.

###### Síla doporučení

A	Důkazy úrovně I nebo konzistentní závěry z více studií úrovně II, III anebo IV.
B	Důkazy úrovně II, III nebo IV a nálezy jsou celkově konzistentní.
C	Důkazy úrovně II, III nebo IV, ale závěry nejsou konzistentní.
D	Málo důkazů nebo nejsou žádné systematické empirické důkazy.

## 5.1.2 Vymezení klinických standardů

### VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU

Obory, kterých se klinické standardy týkají

- **Hlavní obory:** 205 – pneumologie a ftizeologie
- **Ostatní obory:** 402 – klinická onkologie, 403 – radiační onkologie, 507 – hrudní chirurgie

Oblasti péče, kterých se klinické standardy týkají

- **Hlavní oblasti:** léčba akutních stavů, lůžková, standardní
- **Ostatní oblasti:** léčba chronických stavů, následná péče, ambulantní

Skupina pacientů, kterých se klinické standardy týkají

- Pacienti se závažnými příznaky nebo prokázanou diagnózou bronchogenního malobuněčného a nemalobuněčného karcinomu plic léčení v rámci akutní či chronické péče.

### VYMEZUJÍCÍ KLINICKÉ KLASIFIKACE

- Kódy a názvy výkonů uvedené v následujících tabulkách jsou v souladu s platnými verzemi MKN-10 a Seznamu výkonů.

#### Diagnózy dle MKN-10

Kód	Název
• C34	Zhoubný novotvar (ZN) průdušky – bronchu a plíce
• C340	ZN – hlavní bronchus
• C341	ZN – horní lalok, bronchus nebo plíce
• C342	ZN – střední lalok, bronchus nebo plíce
• C343	ZN – dolní lalok, bronchus nebo plíce
• C348	ZN – léze přesahující průdušku nebo plíci
• C349	ZN – průduška a plíce NS

#### Výkony ze Seznamu výkonů

Kód	Název
• 57245	Pneumonektomie rozšířená
• 57247	Pneumonektomie nebo lobektomie či bilobektomie bez bronchoplastiky anebo resekcce plic segmentární
• 57249	Resekce plic – lobektomie či bilobektomie s bronchoplastikou
• 57251	Klíňovitá resekcce plic nebo enukleace tumoru
• 90842	(DRG) Klíňovitá resekcce plic torakoskopicky
• 90843	(DRG) Enukleace tumoru plic torakoskopicky
• 90869	(DRG) Pneumonektomie torakoskopicky
• 90870	(DRG) Lobektomie plic torakoskopicky

#### WHO morfologická klasifikace karcinomů plic

Morfologický typ	Kód
<b>Spinoelulární karcinom</b>	<b>8070/3</b>
• Keratinizující spinoelulární karcinom	8071/3
• Nekeratinizující spinoelulární karcinom	8072/3
• Bazaloidní spinoelulární karcinom	8083/3
• Spinoelulární karcinom in situ	8070/2
<b>Adenokarcinom</b>	<b>8140/3</b>
• Lepidický adenokarcinom	8250/3
• Acinární adenokarcinom	8551/3
• Papilární adenokarcinom	8260/3
• Mikropapilární adenokarcinom	8265/3
• Solidní adenokarcinom	8230/3
• Invazivní mucinózní adenokarcinom	8253/3
• Koloidní adenokarcinom	8480/3
• Fetální adenokarcinom	8333/3

• Enterický adenokarcinom	8144/3
• Minimálně invazivní adenokarcinom	
~ nemucinózní	8250/3
~ mucinózní	8257/3
• Adenokarcinom in situ	8140/2
~ nemucinózní	8410/2
~ mucinózní	8253/2
<b>Velkobuněčný karcinom</b>	<b>8012/3</b>
• Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
• Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom	8013/3
<b>Malobuněčný karcinom</b>	<b>8041/3</b>
• Kombinovaný malobuněčný karcinom	8045/3
<b>Adenoskvamózní karcinom</b>	<b>8560/3</b>
<b>Pleomorfní karcinom</b>	<b>8022/3</b>
<b>Vřetenobuněčný karcinom</b>	<b>8032/3</b>
<b>Obrovskobuněčný karcinom</b>	<b>8031/3</b>
<b>Karcinosarkom</b>	<b>8980/3</b>
<b>Pulmonální blastom</b>	<b>8972/3</b>
<b>Karcinom typu slinných žláz</b>	
• Mukoepidermoidní karcinom	8430/3
• Adenoidně cystický karcinom	8200/3
• Epiteliálně myoepiteliální karcinom	8562/3
<b>Ostatní a neklasifikovatelné karcinomy</b>	
Lymfoepiteliomu podobný karcinom	8082/3
NUT (nuclear protein in testis) karcinom	8023/3

### Nová klasifikace plicních adenokarcinomů podle IASLC/ATS/ERS

<b>Preinvazivní fáze</b>
• Atypická adenomatózní hyperplazie
• Adenokarcinom <i>in situ</i> ( $\leq 3$ cm, dříve „čistý“ bronchioloalveolární adenokarcinom)
~ nemucinózní
~ mucinózní
~ smíšený mucinózní/nemucinózní
<b>Minimálně invazivní adenokarcinom</b>
• Převážně lepidický ( $\leq 3$ cm, s invazí $\leq 5$ mm)
~ nemucinózní
~ smíšený mucinózní/nemucinózní
<b>Invazivní adenokarcinom</b>
• Převážně lepidický (dříve nemucinózní bronchioloalveolární adenokarcinom, s invazí $> 5$ mm)
• Převážně acinární
• Převážně papilární
• Převážně mikropapilární
• Převážně solidní s hlenotvorbou
<b>Variety invazivního adenokarcinomu</b>
• Invazivní mucinózní adenokarcinom (dříve mucinózní bronchioloalveolární adenokarcinom)
• Koloidní adenokarcinom
• Fetální adenokarcinom
• Enterický adenokarcinom

## Jiné vymezení klasifikace

Histologická klasifikace maligních epitelových nádorů plic podle WHO.

### TNM a další používané klasifikace onemocnění

- V současné době se používá osmé vydání TNM klasifikace, zveřejněné v roce 2016, které přináší některé další změny (tab. 5.1). Tato revize je založena na údajích z databáze IASLC, která v současné době obsahuje informace více než 94 708 pacientů s rakovinou plic diagnostikovaných v letech 1999 až 2010 a vzhledem k podrobnosti umožňuje zlepšenou analýzu jednotlivých deskriptorů. Největší slabinou celé klasifikace TNM nadále zůstává, že je postavena především na anamnéze a neobsahuje důležité genetické či klinické faktory, které bude v příštích revizích nutné zohlednit.
- Nejrozsáhlejší změny v osmém vydání se týkají klasifikace T, zejména s důrazem na velikost nádoru. Každý centimetr nádoru navíc má nyní svůj vlastní deskriptor (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b). Nádor velký 5–7 cm je zařazen do kategorie T3 a nádor větší než 7 cm pak do kategorie T4 v souladu s prognózou. Pro částečnou atelektázu plic (dříve T2) a kompletní atelektázu (dříve T3) byla zjištěna podobná prognóza, a proto byly obě překlasifikovány do kategorie T2. Šíření nádoru do bránice (dříve T3) bylo překlasifikováno na T4 vzhledem k horší prognóze s tím spojené. Endobronchiální nádory, které byly dříve hodnoceny na základě vzdálenosti od hlavní kariny (T2 a T3) jsou vzhledem k podobné prognóze nyní sloučeny do kategorie T2 bez ohledu na vzdálenost od hlavní kariny. Šíření nádoru do hlavní kariny zůstává hodnoceno jako T4. Invasze do mediastinální pleury (dříve T3) je popisována velmi vzácně a proto bylo rozhodnuto o jejím vypuštění z klasifikace.
- Co se týká hodnocení uzlin, to zůstává v 8. revizi nezměněno, pouze byly navrženy nové N kategorie pro prospektivní testování a validaci. Návrhy rozděluje patologická pN1 do dvou podkategorií založených na postižení jediné (pN1a) a více (pN1b) uzlinových skupin. Návrh dále dělí pN2 do tří kategorií:
  - ~ \* pN2a1 – s jedinou postiženou mediastinální uzlinou pN2 a současně bez přítomnosti pN1 onemocnění, tento deskriptor tedy popisuje tzv. skip metastázu, která představuje lepší prognózu než tradiční pN2
  - ~ \* pN2a2 pak popisuje klasické postižení jedné skupiny pN2 při současném postižení pN1
  - ~ \* pN2b popisuje postižení více skupin mediastinálních uzlin, známé jako tzv. bulky postižení.
- Těž v hodnocení metastatického postižení došlo k přidání třetí kategorie M1c. Kategorie M1a tedy zahrnuje nadále pacienty s metastatickým postižením pleury, maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem nebo metastázami v kontralaterální plíci. Nově se mění kategorie M1b, která uznává oligometastatické onemocnění jako samostatnou kategorii, například u izolované mozkové metastázy, kde může být využita neurochirurgie nebo radiochirurgie nebo izolované adrenální metastázy u pacientů, kteří mohou podstoupit adrenalectomii. Pacienti s jedinou metastázou jednoho orgánu jsou nově označeni jako M1b a pacienti s vícečetnými metastázami buď v jednom, nebo více orgánech jsou nyní nově zařazeni do kategorie M1c. V důsledku změn jednotlivých deskriptorů TNM dochází k drobným změnám v hodnocení klinického stadia.
- Stadium IA nadále označuje nádory menší než 3 cm bez postižení uzlin, a je dále rozděleno do tří podskupin – IA1, IA2 a IA3 pro každý centimetr velikosti nádoru; Stadium IB nyní obsahuje pouze nádory do velikosti 4 cm.
- Stadium IIA zahrnuje nádory do velikosti 4–5 cm a stadium IIB popisuje nádory větší než 5 cm a zároveň menší než 7 cm nebo menší nádory s postižením lymfatických uzlin skupin N.
- Stadium IIIA zahrnuje nádory větší než 7 cm bez uzlinového postižení s výjimkou těch, které prorůstají do bránice, mezihrudí, srdce nebo velkých cév, průdušnice nebo hlavní kariny, jícnu nebo obratlů. Dále zahrnuje nádory T3–4 N1 a nádory T1a–T2b N2. Stadium IIIB označuje nádory T3–4 N2 a T1a–T2b N3 a nově vzniklá kategorie IIIC popisuje nádory T3–4 N3.
- Stadium IV zůstává nadále rozděleno do podskupin IVA a IVB. Zatímco IVA zahrnuje nádory jakékoliv velikosti s postižením lymfatických uzlin a přítomností metastáz kategorie M1a nebo M1b, tak stadium IVB je vyčleněno pro pacienty s více než jednou metastázou v jednom nebo více vzdálených orgánech.
- Je povzbudivé vidět nepřetržitý vývoj TNM klasifikace za pomoci přístupů založených na důkazech, které umožňují přesnější stratifikaci rakoviny plic podle prognózy. Do budoucna pak bude důležité začlenit i údaje týkající se nádorové genomiky, včetně přítomnosti řídicích mutací a imunologických znaků, které mají též podstatný vliv na prognózu onemocnění.
- Vedle klasifikace stadií podle TNM, která se používá pro všechny histologické typy karcinomu plic, existuje **jen pro malobuněčný karcinom** další klasifikace rozlišující dvě stadia, zavedená původně americkými odborníky sdruženými ve VALG (Veterans Administration Lung Cancer Group). Klasifikace VALG byla v roce 1989 revidována a pozměněna pracovní skupinou IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) do verze používané do současnosti. Tato klasifikace rozděluje malobuněčný karcinom plic do limitovaného stadia (LD – limited disease) a extenzivního stadia (ED – extensive disease) (tab. 5.2).

### VYMEZENÍ PROCESU PÉČE

Hlavní proces péče je ta část procesu, kterou KS popisuje ve všech podrobnostech, v níž probíhají klíčové aktivity mající vliv na výsledek, v němž je spotřebována podstatná část zdrojů a ke kterému se vztahují významné statistiky a ukazatele.

#### Kritéria vymezení zahájení hlavního procesu

Klíčová fáze péče začíná přijetím pacienta se specifickými příznaky k hospitalizaci a provedení doporučených diagnostických vyšetření s pozitivním nálezem karcinomu plic.

Pořadí	Popis kritéria
1.	Provedeno některé z doporučených diagnostických vyšetření prokazujících diagnózu karcinomu plic
2.	Pacient přijat k akutní hospitalizaci

#### Kritéria vymezení ukončení hlavního procesu

Pacient zemře během hospitalizace v rámci primární péče nebo je s pozitivní léčebnou odezvou zhojen po eventuálním radikálním chirurgickém řešení a v přijatelném funkčním stavu propuštěn do ambulantní péče.

Pořadí	Popis kritéria
1.	Pacient zemře při akutní hospitalizaci při primární léčbě pro karcinom plic
2.	Pacient je propuštěn s pozitivní léčebnou odezvou do ambulantní péče

### 5.1.3 Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele

#### KVALIFIKACE INSTITUCE POSKYTOVATELE A JEJÍCH ODDĚLENÍ

##### Nespecializovaná péče

V rámci ambulantní, přednemocniční péče zajišťuje praktický lékař s kvalifikací L3 pravidelná vyšetření u osob s rizikovými faktory nebo speciální vyšetření u pacientů se specifickými příznaky podle doporučení uvedených dále v tomto dokumentu.

##### Specializovaná péče

- Pacienti s karcinomem plic by měli být léčeni na speciálních pneumologických pracovištích s pneumoonkologickým programem, která jsou součástí komplexních onkologických center. Nutná je dostupnost hrudní chirurgie.
- Pracoviště by mělo splňovat požadavek dostupnosti a vybavenosti pracovišť konziliárních odborníků v takové návaznosti a kvalitě, aby bylo možno zahájit aktivní onkologickou terapii nejpozději do dvou týdnů ode dne přijetí nemocného. Dále je vhodná dostupnost specialisty pro léčbu bolesti a paliativní medicínu.
- V úvahu tedy připadá několik specializovaných pracovišť ve fakultních a krajských nemocnicích (fakultní a velké nemocnice s plným spektrem specializačních oborů v lůžkové péči) splňujících další požadavky uvedené v tomto dokumentu. Podávání cytostatik je možno ambulantně v těchto zařízeních.

##### *Koordinace a integrace diagnostiky a terapie*

Klíčovou osobou je pneumoonkolog, respektive tým složený z pneumologa a onkologa. Dalším požadavkem je dostupnost konziliářů s nejvyšší specializací v oboru, histopatologa, molekulárního genetika, radiodiagnostika, hrudního chirurga, radioterapeuta, kardiologa a anesteziologa.

##### *Požadavky na chirurgická pracoviště*

Chirurgické pracoviště vyžaduje dostatečné zázemí lůžek JIP a ARO, možnost nepřetržitě bronchoskopické a radiodiagnostické služby včetně intervenčních zákroků. V pracovní době možnost každodenní peroperační cytologie/histologie. Laboratorní zázemí, mikrobiologická laboratoř s možností nepřetržitě služby kultivace patogenních kmenů se stanovením citlivosti na ATB terapii. Nepřetržitá služba krevní banky. Ve shodě s doporučením sekce hrudní chirurgie České chirurgické společnosti a doporučením Evropské společnosti hrudních chirurgů (ESTS) je žádoucí, aby chirurgie karcinomu plic byla vykonávána pouze na pracovištích, kde počet provedených anatomických resekcí za rok neklesne pod 50. Technicky náročnější operace by měly být prováděny na pracovištích nejvyššího typu s širokým zázemím dalších lékařských odborností (kardiochirurg, plastický chirurg, neurochirurg, ortoped, otorinolaryngolog).

##### Péče po ukončení onkologické léčby

V případě příznivé léčebné odpovědi, kdy je možné pacienta propustit z akutní lůžkové péče, lze zajistit další sledování, event. komplexní paliativní péči včetně léčby bolesti v zařízeních ambulantního typu i bez zvláštní specializace. Pro nemocné s karcinomem plic je však nejvýhodnější, pokud jsou i po ukončení úspěšné léčby sledování pneumologem. Péče o tyto pacienty probíhá na pracovištích splňujících podmínky a požadavky podle platné legislativy, předpisů MZČR a ČLK.

#### TECHNICKÉ POŽADAVKY

Péče o pacienty s danou diagnózou probíhá na nemocničních pracovištích splňujících požadavky na technické a věcné vybavení podle platné legislativy, zejména vyhlášky č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami v platném znění, a vyhlášky č. 221/2010 Sb. o požadavcích na věcné a technické vybavení zdravotnických zařízení. Zařízení musí být navíc vybaveno pro provádění operačních výkonů hrudní chirurgie a splňovat následující požadavky:

- Pracoviště pneumologie a ftizeologie nebo klinické onkologie vybavené na regionální úrovni.
- Možnost kontinuální monitorace nemocného – EKG, TK, P, SaO<sub>2</sub>.
- Dostupnost hematologické a biochemické laboratoře 24 h denně, dostupnost mikrobiologie, zobrazovacích vyšetřovacích metod.
- Možnost zvládat hematologické a jiné komplikace chemoterapie – 24hodinová dostupnost krevních preparátů, růstových faktorů, antibiotik doporučených pro tyto situace.
- Dostupnost diagnostické bronchoskopie včetně transbronchiálních biopsií a endobronchiální ultrasonografie (EBUS).
- Dostupnost flexibilní a rigidní terapeutické bronchoskopie s desobliterací nádorových stenóz, zaváděním stentů a stavěním krvácení.
- Dostupnost navigační techniky pro endoskopickou diagnostiku periferních lézí.
- Dostupnost speciálních endoskopických výkonů k diagnostice časných endobronchiálních slizničních lézí.
- Dostupnost punkční techniky zaměřené na diagnostiku periferních tumorů plic, nádorů pleury a mediastina.
- Dostupnost histopatologických, morfologických a genetických vyšetření nádorové tkáně s ohledem na volbu chemoterapie a biologicky cílené léčby.
- Dostupnost podrobných vyšetření k určení klinického stadia.
- Dostupnost intervenční radiologie s možnostmi stentování horní duté žíly a embolizace tepen vyživujících nádor v případě hemoptýzy.

##### *Požadavky na chirurgická pracoviště*

Zvládnání chirurgických metod zaměřených na diagnostiku onemocnění a jeho stadia – mediastinoskopie, videomediastinoskopie (VMS), torakoskopie, videotorakoskopie (VTS), videoasistované hrudní operační výkony (VATS), parasternální mediastinotomie. Zvládnání léčebných chirurgických metod – anatomické a neanatomické resekce plic cestou torakotomie a VATS.

Dostatečné technické vybavení, tj. videomediastinoskop, videotorakoskop, ventilátor, chirurgické instrumentarium.

#### PERSONÁLNÍ KVALIFIKAČNÍ POŽADAVKY

##### Nespecializovaná péče

Praktický lékař s kvalifikací L3.

##### Specializovaná péče

Péče o nemocné s touto diagnózou zajišťuje od počátku pneumolog a klinický onkolog, event. pneumolog se specializací z klinické onkologie. Tito specialisté úzce spolupracují jak s praktickým lékařem pacienta, tak s dalšími specialisty uvedenými níže.

## Požadavky na chirurgická pracoviště

Personální obsazení vyžaduje alespoň dva lékaře s atestací z hrudní chirurgie a dalšího lékaře v předatestační přípravě. Školený střední zdravotnický personál (SZP) včetně rehabilitačních pracovníků v problematice hrudní chirurgie.

## Péče po ukončení onkologické léčby

Další ošetrovatelská péče u pokročilých, inkurabilních onemocnění je poskytována v odborných léčebných ústavech (OLÚ), lůžkových odděleních pneumologie a ftizeologie (PNE) a odděleních interních a v hospicích.

## DOPORUČENÍ | Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele

Pořadí	Doporučení	Klasifikace
1.	Pacienti s NSCLC i SCLC by měli být léčeni na speciálních pneumologických pracovištích s pneumoonkologickým programem a dostupnou péčí hrudní chirurgie a neustálou podporou dalších oborů umožňující zahájit aktivní onkologickou terapii nejpozději do dvou týdnů ode dne přijetí nemocného.	VD
2.	Pacienti s NSCLC, kteří jsou považováni za kandidáty pro multimodální přístup k léčbě, by měli být zapojeni do prospektivních randomizovaných studií ve specializovaných centrech.	1C

## 5.1.4 Popis nemoci a její začátek

### DEFINICE NEMOCI

Bronchogenní karcinom je zhoubný nádor epitelových buněk plic (sliznice bronchů a bronchiolů, výstelky alveolů, neuroendokrinních a exokrinních buněk).

- V současnosti je platná **histologická klasifikace WHO** z roku 2015 (viz tab. v odd. 5.1.2 WHO morfologická klasifikace karcinomů plic).
- Z hlediska léčby se dříve v klinické praxi často používalo **zjednodušené dělení** na malobuněčný (SCLC – small cell lung cancer) a nemalobuněčný (NSCLC – non-small cell lung cancer) typ. Od tohoto zjednodušeného dělení se však v poslední době ustupuje především s rozvojem léčby NSCLC.
- Označení **nemalobuněčný plicní karcinom** zahrnuje všechny typy mimo malobuněčného karcinomu a karcinoidu. Toto dělení bylo zavedeno z praktického hlediska v době, kdy se u nemalobuněčného karcinomu se používaly stejné léčebné postupy bez ohledu na histologický typ, zatímco pro malobuněčný karcinom byla strategie jiná. V současné době se léčba NSCLC řídí jeho přesnou morfologickou klasifikací a výsledky molekulárně genetického vyšetření.

### EPIDEMIOLOGIE

- Karcinom plic byl na začátku 20. století relativně vzácným onemocněním. V průběhu 20. století však začal výskyt karcinomu plic v západních zemích výrazně růst, nejprve u mužů, přibližně o 30 let později i u žen.
- Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí i mortalitou na karcinom plic. Ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 6500 pacientů s tímto onemocněním a téměř 5500 pacientů na něj zemře.
- Celková incidence se v posledním období stabilizuje, avšak existují významné rozdíly mezi muži a ženami – mortalita na karcinom plic se u mužů mírně snižuje (za posledních 25 let klesla asi o 15 %), u žen dochází k trvalému vzestupu. Prevalence dosáhla v roce 2015 hodnoty 11 432 osob a ve srovnání s rokem 2005 tak vrostla o 33 %.
- Typický věk českého pacienta s bronchogenním karcinomem leží v intervalu 61–75 let a 18 % všech nemocných je mladších než 60 let. Prevalence dosáhla v roce 2013 hodnoty 12 013 osob a ve srovnání s rokem 2003 tak vrostla o 50 %.
- Nepříznivé ukazatele dlouhodobého přežívání jsou způsobeny také tím, že většina onemocnění je v době zjištění už v pokročilém stadiu, kdy je pravděpodobnost dlouhodobého přežívání malá.

### RIZIKA, PŘÍČINY A PREVENCE ONEMOCNĚNÍ

#### Rizika a příčiny onemocnění

Rizikovými skupinami jsou:

- kuřáci (současní i bývalí), jejichž kuřácká minulost čítá alespoň 20 balíčkoroků (více než 150 tisíc vykouřených cigaret nebo např. kouřící krabičku denně po dobu 20 let) a jsou ve věku 55–74 let
- osoby s anamnézou profesionální expozice kancerogenním vlivům (ionizující záření, chemické kancerogeny, azbest a další)
- osoby s dříve prodělaným karcinomem plic
- osoby s jiným nádorovým onemocněním
- osoby s preexistujícím plicním onemocněním (anamnéza prodělané tuberkulózy, fibrotizující plicní procesy, chronická obstrukční plicní nemoc aj.)
- osoby s rodinným výskytem karcinomu plic

#### Prevence vzniku onemocnění

##### Primární prevence

Prevence bronchogenního karcinomu spočívá především v odstranění kuřáctví tabákových výrobků a dalších kancerogenních vlivů na dýchací cesty ohrožených jedinců (chronické kancerogeny, radon, azbest, znečištěné ovzduší, dieta). Praktický lékař může u kuřáků majících snahu se kuřáctví zbavit domluvit návštěvy poraden pro odvykání kouření.

## Sekundární prevence

Praktický lékař může mít hlavní podíl na časném vyhledávání nemocných s karcinomem plic. Nemocní ve výše uvedených rizikových skupinách mají být pravidelně kontrolováni především fyzikálním vyšetřením hrudníku, plic a srdce a alespoň jednou ročně by u nich měl být proveden skiagram hrudníku.

V současné době se připravuje program časného záchytu karcinomu plic v rizikových skupinách s využitím nízkodávkovaného CT. Pokud bude tento program v České republice zaveden, zvýší se šance na záchyt onemocnění v časném stadiu, kdy nemocní mají větší šanci být léčeni radikálně chirurgicky, a tím vzniká i šance na delší přežití či vyléčení.

### 5.1.5 Proces péče

#### ANAMNÉZA A KLINICKÝ OBRAZ PŘI VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Alarmujícími příznaky jsou: chronický kašel, hemoptýza (i minimální), chraptot, úbytek na hmotnosti, dušnost, bolest na hrudi (při vyloučení mimoplicní příčiny), nově vzniklé vertebrogenní bolesti, zejména s vyzařováním do horních končetin (Pancoastův tumor), zduření nadklíčkových uzlin, otok hlavy, krku a horních končetin (syndrom horní duté žíly).

Je třeba mít na paměti, že u řady nemocných může onemocnění karcinomem plic probíhat dlouhou dobu asymptomaticky. Někdy přivádějí pacienta k lékaři až příznaky vyvolané vzdálenými metastázami (metastázy do mozku či do páteře). Jindy má nemocný jen zdánlivě nevýznamné obtíže (únava, nechutenství), k relativně častým příznakům patří i zvýšené teploty nejasného původu. Z takzvaných paraneoplastických projevů se nejčastěji setkáváme s hypertrofickou osteoartropatií (paličkovité prsty), mohou se objevit i bolesti kloubů, kožní změny a vzácně i gynekomastie.

#### DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

##### Nespecializovaná péče

V přednemocniční péči praktickým lékařem jde především o pravidelné kontroly pacientů s rizikovými faktory, jak bylo popsáno výše.

##### Specializovaná péče

- Nejvýznamnějším prognostickým faktorem je **klinické stadium v době diagnózy**. Volba léčebné strategie závisí na histologickém typu, rozsahu onemocnění v době diagnózy (stadiu), stavu výkonnosti (performance status) a přidružených chorobách včetně parametrů plicních funkcí.
- **Stanovení histologického a/nebo cytologického typu** (morfologické diagnózy) je standardní součástí diagnostiky plicního karcinomu a vyžaduje se vždy před rozhodnutím o léčbě. Dále je před zahájením léčby u neskvamózních karcinomů nutné molekulárně genetické vyšetření, především k identifikaci mutací genu EGFR a přestavby genu ALK a u všech typů NSCLC vyšetření exprese PD-L1. Výjimku tvoří nemocní s operabilním nádorem, který se nepodařilo morfologicky verifikovat pomocí bronchoskopie, punkcí přes hrudní stěnu či jinou metodou. Tito nemocní jsou indikováni k operaci a nádor je histologicky ověřen při operaci z peroperační biopsie.
- Kromě určení stadia podle klasifikace (uvedené v odd. 5.1.2) je důležité **posouzení stavu výkonnosti**. Performance status (PS) je dalším důležitým faktorem při indikaci způsobu léčby. Nemocní s nedobrym stavem výkonnosti mají obecně podstatně horší prognózu. Špatný stav výkonnosti bývá kontraindikací protinádorové léčby, protože je u těchto nemocných sdružena s vyšším rizikem komplikací a zpravidla prognózu nemocného nezlepší.
- Dalším faktorem ovlivňujícím volbu léčebného postupu jsou **přidružené nemoci**. Většina onemocnění je zjištěna u nemocných mezi 60. a 70. rokem věku. I když samotný vyšší věk není kontraindikací léčby, je výskyt různých přidružených onemocnění častější. **Chronická obstrukční plicní nemoc je u těchto nemocných běžná, protože má s karcinomem plic stejnou etiologii**. Porucha funkce plic bývá důvodem inoperability a někdy i radikální radioterapie. Nemocní s nedostatečnou funkcí ledvin, jater, srdce nebo pokročilou kachexií jsou kontraindikováni k chemoterapii.

##### Diagnostika pro určení stadia

- **Stanovení stagingu** by mělo zahrnovat anamnézu, fyzikální vyšetření, RTG hrudníku, krevní obraz a diferenciální krevní obraz, jaterní, plicní a renální funkce, LDH a hladinu sodíku v séru a CT hrudníku včetně horní partie břišní dutiny, jater a nadledvinek.
- U pacientů s příznaky nebo abnormálními výsledky fyzikálního vyšetření, s podezřením na metastázy by měly být provedena další vyšetření: při abnormálním neurologickém nálezů se provede MRI mozku (nebo CT, když MRI není dostupné), v případě bolestí ve skeletu, zvýšené sérové hladiny kalcia nebo alkalické fosfatázy scintigrafie skeletu a biopsie kostní dřeně. Pokud je pokročilé onemocnění určeno jedním z testů, je možné ostatní testy vyloučit.
- Evropskou společností hrudních chirurgů je v případě pozitivní PET (je-li nedostupné, pak na podkladě CT) vyšetření v oblasti mediastina ve smyslu rizika maligní lymfadenopatie při negativní jehlové biopsii uzlin doporučeno provést videomediastinoskopii (s ohledem k nutnosti přihlídnout na národní specifika může být v některých krajích VMS nedostupná).
- V rámci diagnostiky NSCL je nutné vyloučit metastatické postižení jater i nadledvin (CT či ultrazvukové vyšetření).
- V případě posouzení CT nálezu NSCL se záměrem zhodnocení nálezu stran možné chirurgické léčby by toto vyšetření nemělo být starší jednoho měsíce.

##### U pacientů s potenciálně kurativní léčbou je třeba provést další vyšetření

- Pokud je dostupné, provede se **celotělové vyšetření FDG-PET, event. PET MR**. V případě patologického vychytávání radionuklidu v mediastinálních uzlinách se doporučuje provést biopsii abnormálních uzlin (je požadováno v případě, že pozitivita může ovlivnit kurativní léčbu, např. N3 lymfatické uzliny).
- Pokud není vyšetření FDG-PET dostupné nebo je jeho výsledek neprůkazný, doporučuje se **biopsie mediastinálních uzlin  $\geq 1$  cm v krátké ose**.
- Biopsie mediastinálních lymfatických uzlin může být provedena mediastinoskopií, transbronchiální punkční biopsií, ultrasonografií naváženou bronchoskopií s aspirací tenkou jehlou a/nebo jícnovou endoskopickou ultrasonografií naváženou aspirací tenkou jehlou.
- Doporučuje se provést vyšetření MRI mozku u pacientů ve stadiu III (event. CT scan, pokud není MRI dostupné) plánovaných pro lokální léčbu.
- Scintigrafie skeletu, pokud není vyšetření FDG-PET dostupné, u pacientů ve stadiu III plánovaných pro lokální léčbu.
- U pacientů se solitární metastatickou lézí identifikovanou v zobrazovacích metodách se doporučuje zkusit provést biopsii k potvrzení metastázy, pokud je stav jinak kurativně léčitelný.
- Cytologie pleurálního nebo perikardiálního výpotku má být provedena u pacientů jinak kurativně léčitelných.
- U nemocných se SCLC je kontrastní CT nebo MRI mozku doporučeno v případě, že je zvažována systémová chemoterapie nebo chemoradiační léčba. Účinnost kombinovaného FDG-PET/CT nebyla dosud stanovena.

## 5.2 LÉČBA NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Jana Skříčková, Miloš Pešek, Vítězslav Kolek, Pavel Šlampa, Petr Zatloukal, Adam Peštál

Tento oddíl shrnuje základní a specializovanou léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Tato péče může probíhat v rámci hospitalizace a zčásti i ambulantně.

Nemalobuněčný karcinom plic je mnohem častější než malobuněčný typ, jeho podíl představuje zhruba 85 %. Hlavní léčebnou modalitou, která poskytuje nejvyšší šanci na dlouhodobější přežívání u nemalobuněčného karcinomu plic, je chirurgická léčba. Většina onemocnění je však diagnostikována až v pokročilém stadiu, kdy je radikální chirurgická resekce nemožná. Dalším důvodem nízkého počtu operovaných jsou přidružené nemoci, a tak je v České republice operováno jen asi 12 % nemocných s karcinomem plic.

### 5.2.1 Chirurgická léčba

- Za radikální operační výkon je pokládána **lobektomie a pneumonektomie**, popřípadě vpravo **bilobektomie**. Z menších „parenchym šetřících“ výkonů (segmentektomie, klínovitá excize) mají nemocní ve správně v indikovaných případech rovněž profit.
- Součástí radikálního operačního výkonu je **systematická mediastinální lymfadenektomie (SML)**. Ta představuje kompletní odstranění stejnostranných lymfatických uzlin včetně okolního tuku. Podle Mountainovy-Dresslerovy, resp. IASLC mapy lymfatických uzlin mediastina na straně pravé jde o uzliny skupiny 2, 4, 7, 8 a 9, v případě nutnosti lze přerušit v. azygos. Vlevo jde o skupiny 5, 6, 7, 8 a 9. V případě miniinvasivních resekcí VATS (video assisted thoracic surgery) či RATS (robotic assisted thoracic surgery), kde může být lymfadenektomie technicky komplikovanější, neúplná, lze lymfadenektomii doplnit o mediastinoskopický přístup, modo VAMLA (video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy). TEMPLA (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy) není přijata za standardní chirurgickou léčbu ani jako standardní diagnostický postup.
- Indikaci či kontraindikaci chirurgické léčby plicního karcinomu by měla vždy stanovit **multioborová komise** (klinický onkolog, radiační onkolog, pneumolog, radiodiagnostik, chirurg a event. další podle klinického stavu). Pacienti před plicní resekci, v případě ASA III, by měli být v rámci předoperační přípravy konziliárně vyšetřeni anesteziologem.

### 5.2.2 Ostatní modality léčby

- **Radikální radioterapie** prodlužuje přežívání nemocných bez vzdálených metastáz a v paliativních indikacích zlepšuje kvalitu života.
- **Chemoterapie** má v komplexní léčbě nemalobuněčného karcinomu významné postavení, i když chemosenzitivita tohoto typu je podstatně nižší než u malobuněčného karcinomu.
- **Cílená biologická léčba** je indikována především na základě morfologické diagnózy a na základě molekulárně genetických vyšetření.
- **Imunoterapie** se zatím uplatňuje v léčbě pokročilých klinických stadií.

### 5.2.3 Léčba jednotlivých stadií

- Hlavní zásady výběru vhodné léčebné strategie jsou uvedeny dále podle stadií.
- O léčbě NSCLC by měl rozhodovat multidisciplinární tým, ve kterém je zastoupen pneumolog, onkolog, chirurg, radioterapeut, radiolog a ideálně i patolog.

*Klinické stadium I (IA1 = T1a, IA2 = T1b, IA3 = T1c nebo IB = T2a, vše N0 M0)*

Indikována je chirurgická léčba. U inoperabilních nádorů radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (SBRT – stereotactic body radiation therapy). Adjuvantní chemoterapie ve stadiu IA není indikována, ve stadiu IB je možné zvážit její podání v případě rizikových faktorů, jako jsou angioinvasze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX.

*Klinické stadium II (IIA = T2bN0, nebo IIB = T1a-c, T2a,b N1, T3N0, vše M0)*

Indikována je chirurgická léčba a adjuvantní chemoterapie, výjimečně neoadjuvantní chemoterapie. U inoperabilních nádorů konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie.

*Klinické stadium III (IIIA = T1–2N2, T3N1, T4N0–1 nebo IIIB = T3–T4N2, T1–2N3 nebo IIIC = T3–T4N3, vše M0) operabilní dle multidisciplinárního týmu*

Indikována je primární resekce a následně adjuvantní chemoterapie a pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2+). Zvážit lze i předoperační chemoterapii 3–4 cykly s následnou operací a pak pooperační radioterapii v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin. Pokud se jedná o nemocného ve velmi dobrém stavu, můžeme indikovat předoperační konkomitantní chemoradioterapii.

*Stadium III – Inoperabilní dle multidisciplinárního týmu*

Indikována konkomitantní chemoradioterapie, přednostně u nemocných s performance status (PS) 0–1 nebo sekvenční chemoradioterapie (komorbidita) nebo paliativní radioterapie nebo paliativní chemoterapie.

*Klinické stadium IV (IVA = T jakékoli, N jakékoli, M1a,b, IVB = M1c) a stadium IIIB nebo IIIC (pokud není možná souběžná chemoradioterapie nebo je radioterapie kontraindikována)*

Indikována je kombinovaná chemoterapie u pacientů s PS 0,1.

### 5.2.4 Výběr chemoterapie

- V onkologii se pod pojmem **chemoterapie** rozumí podávání léků s cytotoxickým účinkem, ať již jsou původu syntetického, nebo jde o deriváty látek získaných z rostlin či plísní.
- U většiny nemocných v první linii používáme dvojkombinaci cytostatik, a to především platinových derivátů (cisplatina a karboplatina) s cytostatiky III. generace (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel), u nemocných s nedlaždicobuněčným karcinomem je vhodná kombinace platinového derivátu s pemetrexedem.

Monoterapii cytostatiky III. generace využíváme u starších nemocných (nad 70 let) a tam, kde je kontraindikace podání platiny (např. renální insuficience). Při paliativní chemoterapii podáváme 2–6 cyklů. Po 2. cyklu provedeme zhodnocení léčby, pokud je dokumentována léčebná odpověď nebo dojde ke stabilizaci nádoru (ani odpověď ani progresi), pokračujeme dalšími 2 cykly pouze tehdy, pokud nebyla předchozí léčba provázena závažnou toxicitou. Po 4 cyklech provedeme opět zhodnocení efektu léčby a podle výsledku se rozhodujeme o pokračování nebo ukončení chemoterapie. Více než 6 cyklů chemoterapie se zatím nedoporučuje.

- Pojem „**metronomická chemoterapie**“ označuje trvalé podávání nízkých dávek konvenčních protinádorových léků. Důvodem pro metronomickou chemoterapii je překonání rezistence nádoru k léku díky kontinuálnímu podávání a omezení toxicity v důsledku podávání nízkých dávek. Dalším mechanismem účinku je trvalá inhibice proliferace endotelových buněk, což vede k útlumu angiogeneze. Jako vhodný se pro metronomickou léčbu jeví perorální vinorelbin.
- **Pro druhou linii chemoterapie** u pokročilého NSCLC (při další progresi nádorového onemocnění) se rozhodujeme tam, kde klinický stav nemocného je dobrý, PS je 0–1 a kde nebyla předchozí významná toxicita chemoterapie. I tady je podstatný funkční stav (stav výkonnosti, PS), a nikoliv věk nemocných. Na základě randomizovaných studií s placebem jsou pro léčbu ve 2. linii doporučovány docetaxel, pemetrexed.

### 5.2.5 Radioterapie nemalobuněčného karcinomu plic

- Radioterapie se uplatňuje jako potenciálně kurativní nebo paliativní metoda u všech stadií NSCLC. Samotná radioterapie může být alternativou chirurgické resekce u inoperabilních nemocných se stadiem I nebo II nebo u nemocných, kteří tuto léčbu odmítnou. U NSCLC se radioterapie uplatňuje v kombinaci s chemoterapií především u stadia IIIA nebo IIIB. U stadia IIIA lze také aplikovat i neoadjuvantní chemoterapii s radioterapií.
- Nové léčebné systémy dávají stále více prostoru pro kurativní léčbu. Optimalizace léčby probíhá systémem obrazem řízené radioterapie (IGRT), která má stále své rezervy v konfrontaci plánovacího CT a 3D zobrazení při ozařování. **Stereotaktická radioterapie (SRT)** umožňuje dodat dávku s vyšší prostorovou přesností a minimálním poškozením zdravých tkání. Lze toho dosáhnout pomocí přesného zajištění polohy těla během plánování, simulace i samotné léčby. Snížilo se množství symptomatických postradiačních pneumonitid pod 5 %, i nadále je však třeba opatrnosti v blízkosti hrudní stěny (osteonekróza žeber), v oblasti velkých cév, jícnu nebo míchy.
- Rizikovější jsou nemocní po pneumonektomii. U stadií T2N0M0 je po SRT uváděna lokální kontrola nádoru v 85–95 % a přežívání 3 let u 80 % nemocných. Ještě přesnější je 4D radioterapie, která zohledňuje dýchací pohyby během léčby. Při **breath-gateing radioterapii** je pacient ozařován jen v určité fázi dýchacího cyklu. Zobrazování pomocí PET/CT má určité výhody v odlišení oblasti tumoru, ateletázy a zánětu. I nadále trvá obecné doporučení léčebné dávky 64–66 Gy.
- **Brachyterapie** je endobronchiální postup záření s použitím <sup>192</sup>Ir. Metodu lze kombinovat se zevní radioterapií nebo použít samostatně, nebo kombinovat s jinou endobronchiální metodou (laser, stent).

### 5.2.6 Biologicky cílená léčba nemalobuněčného karcinomu plic

- Preparáty biologické léčby působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie. Biologická léčba se někdy nazývá také jako tzv. cílená molekulární terapie, protože lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivně do intracelulárních pochodů v nádorové buňce. Většinou se jedná o nízkomolekulární látky, které vazbou např. na receptory, jež jsou ve vysokém procentu exprimovány na povrchu nádorových buněk, blokují signální dráhy do buněčného jádra.
- Významnou skupinu preparátů biologické léčby představují **tyrosinkinázové inhibitory, které jsou cíleny na receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR)**. Aktivace tohoto receptoru ovlivňuje vlastnosti buňky, které ji činí maligní, jako jsou inhibice apoptózy (u nádorové buňky nedochází ke kontrolované buněčné smrti tak jako u fyziologické buňky), schopnost novotvorby cév a vlastního zásobování nádoru živinami, nekontrolovaná proliferace nádorové buňky, schopnost nádorové buňky metastazovat. TKI jsou účinné u nemocných s NSCLC, v jejich nádoru jsou prokázány tzv. aktivační mutace genu EGFR. Delece na 19. exonu a bodová mutace na 21. exonu (L858R) představují více než 90 % všech mutací genu EGFR. Obecně je vyšší výskyt EGFR mutací v případě průkazu adenokarcinomu, dále u žen, nekuřáků a v asijské populaci.
- Na základě výsledku randomizované studie s placebem má v naší republice stanovenou úhradu pro 2. a 3. linii léčby NSCLC **erlotinib**. Je indikován u nemocných v dobrém klinickém stavu (PS 0,1) s pokročilým NSCLC po selhání 1. anebo 2. linie chemoterapie. Další indikací erlotinibu jsou nemocní s pozitivními aktivačními mutacemi genu *EGFR*. Je účinný po perorálním podání a optimální dávkování je 150 mg denně 1–2 hodiny po jídle. Užívá se do progresi nebo do nepřijatelné toxicity.
- **Gefitinib** je další inhibitor EGFR, který prošel rozsáhlým mezinárodním výzkumným programem. Podává se perorálně v dávce 250 mg jednou denně. Je indikován a má stanovenou úhradu v České republice u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, jsou-li v nádorové DNA detekovány aktivační mutace genu EGFR. Užívá se do progresi nebo do nepřijatelné toxicity.
- **Afatinib** je ireverzibilní inhibitor EGFR 2. generace, který je zacílen kromě EGFR i na jiné, strukturálně podobné receptory. Podává se také perorálně v dávce 40 mg jednou denně. S afatinibem u pacientů s NSCLC proběhla řada studií nazvaných LUX-Lung 1–8.
- Na základě výsledků studií Lung 3 a 6 byl afatinib registrován v roce 2013 k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s aktivačními mutacemi genu EGFR dosud neléčených tyrosinkinázovými inhibitory. V této indikaci má stanovenou úhradu i v České republice. Užívá se do progresi nebo do nepřijatelné toxicity.
- **Dacomitinib** je také inhibitor EGFR druhé generace. Jedná se o selektivní inhibitor EGFR/HER1, HER2 a HER4. V dubnu 2019 byl registrován v Evropě pro léčbu první linie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s mutacemi EGFR (delece exonu 19, substituce L858R). Užívá se perorálně v dávce 45 mg/den. Užívá se do progresi nebo do nepřijatelné toxicity. V České republice není tento preparát zatím k dispozici (9/2019).
- **Osimertinib** je tyrosinkinázový inhibitor třetí generace. Jednou ze studií, kde byl osimertinib testován, byla studie FLAURA. Jednalo se o dvojité slepě randomizovanou studii porovnávající TKI 3. generace, osimertinib, s TKI 1. generace (gefitinib nebo erlotinib) u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou aktivační mutací (delece na exonu 19 nebo bodová mutace L858 na exonu 21). Medián PFS byl statisticky signifikantně vyšší u skupiny pacientů léčených osimertinibem oproti nemocným, kteří byli léčení gefitinibem nebo erlotinibem, konkrétně 18,9 měsíce vs. 10,21 měsíce. Délka trvání odpovědi na základě posouzení zkoušejícího prokázala délku 17,2 měsíce ve skupině osimertinibu a 8,5 měsíce u pacientů léčených gefitinibem nebo erlotinibem. Studie FLAURA také potvrdila efektivitu v CNS (centrální nervový systém) a snížení rizika progresi i vzniku nových lézí v CNS při použití osimertinibu.
- Vzhledem k tomu, že u 70 % pacientů léčených s NSCLC a pozitivní aktivační mutací EGFR, kteří odpovídali na terapii tyrosinkinázovými inhibitory, není léčba dlouhodobě úspěšná, byla snaha nalézt inhibitory ireverzibilní. V roce 2005 byla v exonu 20 genu EGFR popsána mutace T790M, která je přítomna přibližně u poloviny pacientů s NSCLC, u nichž se vyvinula rezistence na léčbu EGFR-TKI. Mutace T790M však nepůsobí pouze sekundární neboli získanou rezistencí na tyto preparáty. Opakovaně bylo totiž prokázáno, že tato mutace je přítomna v DNA pacientů ještě před zahájením cílené terapie. Předpokládá se totiž, že

- klon nesoucí mutaci T790M je v nádoru zastoupen v minoritní frakci a léčbou, která přednostně tlumí proliferaci klonů s aktivizačními mutacemi EGFR (nejčastěji s delecí v exonu 19 nebo bodovou mutací L858R) získává prostor pro vlastní expanzi. Přestože je na počátku podávání pozorována léčebná odpověď, v průběhu několika měsíců převáží v nádoru klon s rezistentní mutací T790M a léčba se stává neefektivní. Významnou studii pro prokazující účinnost osimertinibu u nemocných s rezistentní mutací T790M byla studie AURA3, která porovnávala účinnost osimertinibu proti platinovému dubletu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou mutací T790M, kteří progredovali po léčbě tyrosinkinázovými inhibitory. Osimertinib prokázal statisticky významný benefit oproti chemoterapii založené na platině. Na základě výsledků výše uvedené studie byl osimertinib schválen k použití u nemocných s NSCLC a prokázanou mutací T790M Evropskou lékovou agenturou v únoru 2016. V této indikaci je zaregistrován a má stanovenou úhradu i v České republice. Dále je indikován na základě výsledků studie FLAURA indikován u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou aktivizační mutací i rezistentní mutací T790M po stanovení diagnózy. Užívá se perorálně v dávce 80 mg jednou denně s jídlem. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity.
- Testování mutačního stavu genu EGFR je v současnosti u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem již běžnou klinickou praxí a provádí se u všech nemocných s diagnózou adenokarcinomu a nespecifikovaného (NOS) NSCLC. Testování EGFR u skvamózního karcinomu je prováděno na vyžádání klinika. Metoda, kterou se testování provádí, musí detekovat aktivizační i rezistentní mutace (například T790M).
  - Biologickou léčbou používanou v případech pokročilého NSCLC jsou i **inhibitory ALK** (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vbrané ALK mutace). V roce 2007 byla identifikována přestavba genu ALK, která je přítomna u 3–8 % pacientů s NSCLC. Tato abnormalita koreluje s některými klinickými parametry jako adenokarcinom, lehké či žádné kouření, nižší věk, absence mutací v genech KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) a EGFR. Testování stavu ALK vzorku nádorové tkáně se provádí v akreditovaných laboratořích. Vyšetření se provádí reflexně u všech adenokarcinomů a NSCLC blíže nespecifikovaného. Provádí se imunohistochemicky průkazem exprese proteinu ALK a dále fluorescenčně in situ hybridizací průkazem přestavby genu.
  - **Krizotinib** je tyrosinkinázový inhibitor s malou molekulou a vykazuje inhibiči kinázové aktivity ALK, MET, ROS1, která blokuje signální dráhy do buněčného jádra. Jeho účinnost a bezpečnost byly prokázány u ALK pozitivních nemocných s NSCLC v klinických studiích I.–III. fáze. Je registrován pro léčbu nemocných s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4–ALK. V České republice byl v roce 2014 krizotinib schválen ve 2. linii po selhání předchozí léčby chemoterapií s platinovým derivátem a poté v listopadu 2018 byla stanovena úhrada pro první linii ALK pozitivních pacientů. Krizotinib je podáván perorálně. V dávce 250 mg 2× denně ráno a večer. Je indikován také u ROS1 pozitivních pacientů. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity. I když je krizotinib zpočátku velmi účinný, u většiny pacientů je po určité době léčby pozorována progresivní onemocnění. Příčinou je vznik rezistentních mutací, které snižují aktivitu krizotinibu vůči tyrosinkináze. Může také dojít k vymizení klonu ALK-pozitivních buněk, jako výsledek klonální selekce primárně rezistentních nádorových buněk.
  - **Alektinib** je vysoce selektivní perorálně podávaný inhibitor ALK, který je vysoce účinný jak proti nemutované kináze ALK, tak i v přítomnosti mutací ALK, včetně mutací spojených s rezistencí vůči krizotinibu. Alektinib je tedy na základě příznivých výsledků provedených studií indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC a s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Je indikován jak po stanovení diagnózy, tak po předchozí léčbě krizotinibem. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (9/2019). Užívá se perorálně a doporučená dávka je 600 mg 2× denně s jídlem. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity.
  - **Ceritinib** v monoterapii je indikován v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK). Dále je ceritinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4–ALK dříve léčených krizotinibem. Podává se perorálně v kapslích po 150 mg a doporučená dávka je 450 mg jednou denně s jídlem. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (9/2019).
  - **Brigatinib** je inhibitor tyrosinkinázy, který blokuje ALK, onkogen ROS1 a receptor růstového faktoru podobného inzulinu 1 (IGF-1R). Je indikován k léčbě dospělých pacientů s NSCLC a s pozitivitou ALK, kteří byli dříve léčeni krizotinibem. Podává se perorálně v dávce 180 mg jednou denně. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity. V České republice není k 9/2019 pro tento preparát stanovena úhrada.
  - **Lorlatinib** je ALK/ROS inhibitor 3. generace, který vykazuje aktivitu proti rezistentním mutacím po léčbě ALK inhibitory první a druhé generace. Je indikován u pacientů s ALK pozitivním NSCLC, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK inhibitorem nebo u pacientů, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě alektinibem nebo ceritinibem v první linii. Podává se perorálně v dávce 100 mg/denně. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (9/2019).
  - **Dabrafenib** je selektivní inhibitor BRAF kináz. V mezinárodních doporučeních pro rok 2017 bylo nově zmíněno testování mutace BRAF V600E, která se vyskytuje asi u 1–2 % pacientů s adenokarcinomem, a to i u kuřáků nebo bývalých kuřáků. Dabrafenib společně s trametinibem (inhibitor dráhy MEK1 a MEK2 vznikající onkogenní mutací genu BRAF) prokázaly protinádorovou aktivitu a dlouhotrvající odpověď u dosud neléčených pacientů. Podává se perorálně v dávce 150 mg 2× denně. Užívá se do progresu nebo do nepříjemné toxicity. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (9/2019).
  - Dalším preparátem biologické léčby NSCLC je **monoklonální protilátka, která působí na receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGFR**. Jedná se o **bevacizumab**. V klinických studiích byla prokázána účinnost v kombinaci s chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v 1. linii. Bevacizumab se podává společně se 4–6 cykly chemoterapie na bázi platiny a pak se pokračuje v podávání bevacizumabu samotného až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Podávána ve formě intravenózní infuze v dávce 7,5 mg/kg, 1× za 21 dnů. Doporučuje se, aby léčba pokračovala až do progresu základního onemocnění nebo do nepříjemné toxicity.
  - Pokud je ve 2. linii léčby zvažován docetaxel u adenokarcinomu, je indikováno jeho podání s dalším preparátem biologické léčby **nintedanibem**, což je perorální **inhibitor angiogeneze**, působící na receptory pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1–3), receptory pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR-1–3). Podává se perorálně 200 mg 2× denně. Po ukončení podávání docetaxelu je možné v podávání nintedanibu pokračovat tak dlouho, dokud trvá příznivý účinek léčby, respektive dokud se nevyskytnou nežádoucí účinky zabraňující pokračování v léčbě. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (9/2019).

### 5.2.7 Udržovací (maintenance) léčba NSCLC

Udržovací (maintenance) léčba NSCLC je již několik let věnována zvýšená pozornost. V roce 2009 bylo publikováno několik prací, které ukazují její prospěšnost pro nemocné s NSCLC. Jedná se o další možnost léčby NSCLC tam, kde bylo dosaženo stabilizace onemocnění nebo výrazného zlepšení po první linii léčby. V pokračovací léčbě byly úspěšné studie s **pemetrexedem**, s **erlotinibem** a **bevacizumabem s erlotinibem**. Udržovací léčba probíhá do progresu onemocnění nebo toxicity. V reálné klinické praxi je používán v udržovací pokračovací léčbě pemetrexed, pokud bylo dosaženo po 4 cyklech chemoterapie pemetrexedem s cisplatinou léčebné odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Samotný bevacizumab se v udržovací pokračovací léčbě podává tak, jak bylo popsáno výše.

## 5.2.8 Imunoterapie

Pokrok v pochopení imunitní odpovědi organismu při setkání s nádorovými buňkami vedl k vývoji nových imunoterapeutických léků. Imunoterapie využívá imunitní systém ke kontrole a případné eliminaci nádoru. Zásadní pro nástup této léčby byl poznatek, že je možné cíleně ovlivnit kontrolní body (checkpointy) imunitní odpovědi, což je poměrně složitá síť molekul a drah zajišťujících homeostázu imunitního systému.

### ANTI PD-1 (PROGRAMED CELL DEATH 1) / PD-L1 (PROGRAMED CELL DEATH 1 LIGAND) PROTILÁTKY

- **Nivolumab** je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor. Má potenciační účinek na T-buněčnou odpověď včetně protinádorové odpovědi tím, že blokuje imunosupresivní vazbu PD1 receptoru na PD-L1 a PD-L2 ligand na nádorových buňkách. Nivolumab je indikován a také má v České republice stanovenou úhradu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním i neskvamózním NSCLC, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií bez ohledu na expresi PD-L1. Nivolumab se podává v krátké nitrožilní infuzi v dávce 240 mg každé dva týdny nebo 480 mg každé 4 týdny do progresse nebo nepřijatelné toxicity, maximálně po dobu 24 měsíců. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únavnost, snížení chuti k jídlu, nevolnost, průjem a vyrážka. Účinek nivolumabu je spojen s imunitně navozenými vedlejšími účinky včetně endokrinních odchylek, průjmu/kolitidy, hepatitidy, pneumonitidy, zánětu ledvin a vyrážky.
- **Pembrolizumab** je plně humanizovaná IgG-4 monoklonální protilátka cílená proti PD-1. Je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1. Indikováni jsou nemocní se skóre nádorového podílu (TPS – tumour proportion score)  $\geq 50\%$  bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK. Dále je indikován v první linii léčby i v kombinaci s chemoterapií. Má indikaci i v dalších liniích léčby pokročilého NSCLC, pokud nemocní progredují při léčbě chemoterapií a je u nich prokázáno TPS  $\geq 1\%$ . Přípravek se podává 200 mg v intravenózní infuzi trvající 30 minut každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Podává se do progresse nebo nepřijatelné toxicity. V kombinaci s chemoterapií a v dalších liniích léčby pokročilého NSCLC není v České republice stanovena úhrada (9/2019).
- Jak u nivolumabu tak i pembrolizumabu je požadován výkonnostní stav nemocných dle ECOG 0-1, nesmí být přítomny symptomatické mozkové metastázy, pacient nesmí být dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně či jeho ekvivalentem nebo jinou imunosupresivní léčbou, pacient nesmí mít diagnostikováno závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo), nesmí mít aktivní intersticiální onemocnění plic. Léčba je hrazena do potvrzení progresse onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie.
- **Atezolizumab** je protilátkou namířenou proti PD-L1 a představuje léčebnou volbu do druhé linie pro pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic, bez ohledu na stav PD-L1 exprese v nádoru. Studií byla potvrzena účinnost atezolizumabu v první linii léčby NSCLC v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem a bevacizumabem. Velmi dobré výsledky byly také dosaženy u extenzivního onemocnění SCLC. Podává se každé 3 týdny v dávce 1200 mg intravenózně do progresse nebo nepřijatelné toxicity. V České republice není zatím pro tento lék stanovena úhrada (9/2019).
- **Durvalumab** je humanizovaná IgG-1 protilátka, která se váže na ligand PD-L1. Je indikován u lokálně pokročilého NSCLC, který neprogredoval po chemoradioterapii. V České republice je v této indikaci registrován pro pacienty s expresí PD-L1  $\geq 1\%$  nádorových buněk. Další studie rovněž probíhají i u SCLC, a to i v kombinaci s tremelimumabem. Durvalumab dosáhl také dlouhodobé odpovědi u vysoce předléčených pacientů (ve třetí a další linii) s NSCLC, bez přítomnosti aktivující mutace. Velmi dobré výsledky byly také dosaženy u extenzivního onemocnění SCLC. Podává se intravenózně v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny do progresse nebo nepřijatelné toxicity. Pro léčbu SCLC a léčbu NSCLC není zatím stanovena v České republice úhrada (9/2019).

### EXPRESE PD1/L1

Vyšetření exprese PD-L1 je podobné jako jiná imunohistochemická vyšetření prediktivních markerů, např. exprese ALK. Pro reprezentativní a validní výsledek je nezbytná přítomnost alespoň sta nádorových buněk, u kterých se hodnotí výhradně membránová pozitivita. Při stanovení PD-L1 je určující procentuální zastoupení pozitivních buněk, a to bez ohledu na sílu exprese.

### NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE

- Prolomení imunitní tolerance vůči nádoru vede k vedlejším účinkům, které se svým charakterem podobají autoimunitním onemocněním – tzv. imunitně podmíněné vedlejší účinky (ir-AEs – immune related adverse events). Nežádoucí účinky imunoterapie (Ir-AEs) jsou časté a mohou být život ohrožující.
- K nejčastějším patří kožní toxicita (exantém, pruritus), GIT toxicita (průjem, kolitida), endokrinní toxicita hypopituitarismus, hypofyzitida, hypotyreóza, insuficience nadledvin, jaterní toxicita (elevace transamináz, hepatitida) a u anti-PD-1 protilátek navíc pneumonitida.
- U jednoho pacienta se může rozvinout více nežádoucích účinků.
- Zásadním krokem ke zvládnutí nežádoucích účinků je časná zahájení léčby kortikosteroidy. Pokud nejsou kortikosteroidy dostatečně účinné, přidávají se další protizánětlivé léky, jako je infliximab u kolitidy nebo mykofenolát mofetil u hepatitidy.

### DOPORUČENÍ | Proces péče u NSCLC (číslování pokračuje z odd. 5.1)

Pořadí	Doporučení	Klasifikace
<b>Určení stadia</b>		
3.	Pacienti s rizikovými faktory by měli být pravidelně vyšetřováni praktickým lékařem především fyzikálním vyšetřením hrudníku, plic a srdce a alespoň 1× ročně by u nich měl být proveden skiagram hrudníku	VD
4.	Kompletní anamnéza, fyzikální vyšetření, CT vyšetření hrudníku a horní části břicha včetně celých jater.	Doporučení expertů
5.	Při abnormálním neurologickém nálezů se provede MRI mozku (nebo CT, když MRI není dostupné), dále před léčbou TKI EGFR a ALK inhibitory.	Doporučení expertů

6.	Scintigrafie skeletu v případě bolestí ve skeletu, zvýšené sérové hladiny kalcia nebo alkalické fosfatázy.	Doporučení expertů
<b>Diagnostika u pacientů s potenciálně kurativní léčbou</b>		
7.	Pokud je dostupné, provede se celotělové vyšetření FDG-PET. V případě patologického vychytávání radionuklidu v mediastinálních uzlinách se doporučuje provést biopsii abnormálních uzlin (je požadováno v případě, že pozitivita může ovlivnit kurativní léčbu, např. N3 lymfatické uzliny).	Doporučení expertů
8.	Pokud není vyšetření FDG-PET dostupné nebo je jeho výsledek neprůkazný, doporučuje se biopsie mediastinálních uzlin $\geq 1$ cm v krátké ose.	Doporučení expertů
9.	Biopsie mediastinálních lymfatických uzlin může provedena mediastinoskopií, transbronchiální punkční biopsií, ultrasonografií naváděnou bronchoskopií s aspirací tenkou jehlou a/nebo jícnovou endoskopickou ultrasonograficky naváděnou aspirací tenkou jehlou.	Doporučení expertů
10.	Doporučuje se provést vyšetření MRI mozku u pacientů ve stadiu III (event. CT scan, pokud není MRI dostupné) plánovaných pro lokální léčbu.	Doporučení expertů
11.	Scintigrafie skeletu, pokud není vyšetření FDG-PET dostupné, u pacientů ve stadiu III plánovaných pro lokální léčbu.	Doporučení expertů
12.	U pacientů se solitární metastatickou lézí identifikovanou v zobrazovacích metodách se doporučuje zkusit provést biopsii k potvrzení metastázy, pokud je stav jinak kurativně léčitelný.	Doporučení expertů
13.	Cytologie pleurálního nebo perikardiálního výpotku má být provedena u pacientů jinak kurativně léčitelných.	Doporučení expertů
<b>Léčba lokalizovaného nádoru</b>		
14.	Chirurgie je modalitou první volby pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic v prvním klinickém stadiu u pacientů funkčně schopných. Standardní rozsah výkonu je lobektomie (nebo pneumonektomie plus systematický odběr vzorků mediastinálních lymfatických uzlin nebo kompletní lymfadenektomie).	Doporučení expertů
16.	Předoperační kombinovaná chemoterapie cisplatinou může být zvažována u pacientů ve stadiu IIIA–N2.	[II, B]
17.	Pooperační radioterapie může být zvažována u pacientů, u nichž nebyla provedena radikální resekce.	Doporučení expertů
18.	Pooperační radioterapie není doporučena u pacientů s radikální resekci ve stadiích I a II a může být zvažována po resekci ve stadiu IIIA.	[I, A]
19.	Kurativní konformní radioterapie jako samostatná léčebná modalita má být zvažována u pacientů neschopných podstoupit standardní operaci.	Doporučení expertů
20.	Chemoterapie založená na platině podávaná konkomitantně s radioterapií je standardní léčbou pro vybrané pacienty s lokálně pokročilým, neresekabilním stadiem III NSCLC a přiměřenými plicními funkcemi. U nemocných, u kterých bylo dosaženo kontroly onemocnění, je indikována konsolidační léčba durvalumabem.	[II, A]
<b>Léčba stadia IV</b>		
21.	Chemoterapie první linie dvojkombinací cisplatinou nebo karboplatinou kombinovanou s preparáty III. generace (vinorelbin, gemcitabin, taxany nebo pemetrexed v kombinaci s cisplatinou u pacientů s histologickým typem adenokarcinomu či velkobuněčného karcinomu) je považována za standardní léčbu u pacientů v dobrém stavu výkonnosti. Za alternativu je možno pokládat kombinovanou chemoterapii novými preparáty bez použití platiny.	[I, A]
22.	U léčby první linie u vybraných, pokročilých neskvamózních NSCLC bylo prokázáno, že kombinace bevacizumabu s chemoterapií na bázi platiny vede k lepším léčebným výsledkům než samotná chemoterapie. Dále by měla být zvažována léčba pembrolizumabem.	[II, A]
23.	U léčby první linie u pacientů s aktivačními mutacemi genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) je indikováno použití EGFR inhibitorů tyrosinkinázy (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib). U léčby první linie u pacientů s průkazem přestavby genu ALK je indikována léčba alektinibem a krizotinibem. U léčby první linie u pacientů ROS1 pozitivních je indikována léčba krizotinibem. U nemocných s průkazem mutace BRAF V600E by měl být podán dabrafenib.	[II, A]

24.	U starších pacientů s horší kondicí a u pacientů s horším celkovým stavem výkonosti může být zvažována terapie jedním preparátem.	[II, B]
25.	Časování a trvání paliativní léčby první linie: chemoterapie by měla být zahájena, dokud je pacient v dobrém celkovém stavu. Počet cyklů 4–6.	Doporučení expertů
26.	Resekce solitární metastázy může být zvažována ve vybraných případech.	[III, B]
27.	Pro paliativní léčbu vícečetných mozkových metastáz je doporučena radioterapie celého mozku.	Doporučení expertů
<b>Léčba 2. linie</b>		
28.	Systémová léčba druhé linie (docetaxel, erlotinib, nebo pemetrexed) by měla být podána u adekvátně vybraných pacientů. U nemocných s adenokarcinomem, kde je podáván docetaxel, by mělo být zváženo přidání nintedanibu. U adekvátně vybraných pacientů by měla být zvažována imunoterapie. U nemocných s průkazem rezistentní mutace genu EGFR T790M, kteří progredovali na léčbě TKI I 1. a 2. generace, by měl být podán osimertinib. U nemocných s průkazem přestavby genu ALK, kteří progredovali při léčbě krizotinibem by měl být podán alektinib, brigatinib nebo lorlatinib. U nemocných ROS1 +, kteří progredovali při léčbě krizotinibem by měl být podán brigatinib.	[II, A]
<b>Léčba 3. linie</b>		
29.	V systémové léčbě třetí linie lze u adekvátně vybraných pacientů podat erlotinib. U adekvátně vybraných pacientů by měla být zvažována imunoterapie.	[I, A]
<b>Hodnocení léčebné odpovědi</b>		
30.	Hodnocení léčebného efektu je doporučeno po dvou nebo třech cyklech chemoterapie provedením stejné radiografické metody, která původně zobrazovala nádorové léze. U imunoterapie by měla být progresa potvrzena dalším vyšetřením.	Doporučení expertů
<b>Následné sledování (follow-up)</b>		
31.	Optimální přístup ke sledování pacienta po léčbě NSCLC, včetně role RTG vyšetření je kontroverzní. Pro pacienty léčené s kurativním léčebným záměrem by měly být anamnéza a fyzikální vyšetření provedeny každých 3–6 měsíců v průběhu prvních 2 let a potom každých 6–12 měsíců, přičemž RTG vyšetření by mělo být provedeno v těchto intervalech.	Doporučení expertů

## 5.4 KARCINOM PLIC – DALŠÍ PÉČE A PODSTATNÉ INFORMACE

Jana Skřičková, Miloš Pešek, Vítězslav Kolek, Pavel Šlampa, Petr Zatloukal, Adam Peštál

### 5.4.1 Paliativní léčba

Paliativní léčba je shodná u malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic. U nemocných s rakovinou plic indikujeme paliativní léčbu především pro obtíže spojené se syndromem horní duté žíly, s maligním pleurálním výpotkem a bronchiální obstrukcí.

#### PALIATIVNÍ LÉČBA SYNDROMU HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

U SCLC je indikována systémová chemoterapie, u NSCLC především radioterapie. Ještě před zahájením výše uvedené léčby lze zmírnit obtíže nemocného antiedematózní léčbou vysokými dávkami dexametasonu (24–40 mg/d) a podáváním diuretik.

#### PALIATIVNÍ LÉČBA MALIGNÍHO PLEURÁLNÍHO VÝPOTKU

- Tvorbu plicního výpotku lze zpomalit aplikací cytostatik do pleurální dutiny, která může zpomalit či zastavit tvorbu výpotku. Nejčastěji se podává bleomycin.
- Dalším řešením je sklerotizace pohrudniční dutiny po chemickém zánětu navozeném intrapleurální aplikací některých látek (pleurodésa). K navození chemické pleuritidy se používaly tetracykliny a nyní především talek.
- Podstatou úspěchu je podání sklerotizujících látek do prázdné (dobře vydrénované) pleurální dutiny a dobrá distribuce látky v celém prostoru, aby chemický zánět proběhl v celém rozsahu pleury a způsobil její srůst. Uměle vyvolaná pleuritida může být provázena bolestí.
- Pokud se výpotek i navzdory intrapleurální léčbě doplňuje, zvažujeme trvalé zavedení drénu. Jde-li o nemocné s předpokládanou dobou života dnů až týdnů, je vhodnější provádět opakované pleurální punkce než časově náročné sklerotizace pleury.
- Teoretickými možnostmi, které se málo používají, jsou dekortikace nebo zavedení pleuroperitoneálního shuntu (zkratu). Pro tyto výkony je vhodný nemocný v dobrém biologickém stavu s předpokládanou dobou života měsíce.

#### PALIATIVNÍ LÉČBA NÁDOROVÉ OBSTRUKCE DÝCHACÍCH CEST

V případě obstrukce dýchacích cest endobronchiálně rostoucím nádorem můžeme kvalitu života zlepšit rekanalizací pomocí laseru, elektrokauteru nebo kryoterapie. K rekanalizaci s dlouhodobějším efektem lze použít také brachyterapii – zavedení zářiče přímo do bronchiálního stromu. Ta je indikována především tam, kde je zúžení bronchu způsobeno extramurálním tlakem. Další možností řešení extramurálních stenóz je zavedení stentu. Všechny výše uvedené metody patří mezi intervenční bronchologické výkony, pro jejichž provedení je třeba zkušeného bronchologa a také odpovídající technické vybavení. Většinu lze provádět i flexibilními přístroji, ale pro zachování bezpečnosti a okamžitou možnost řešení komplikací je nutná znalost rigidní bronchoskopie.

### 5.4.2 Péče po ukončení onkologické léčby

- Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně opeřovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem je poměrně nízký a v jednotlivých regionech České republiky může být odlišný. V celé České republice nepřesahuje 20 %. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu špatná. Medián přežití těchto nemocných obvykle nepřesahuje 18–24 měsíců, jde-li o místně pokročilý nádor, a 12–18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný. I přes výše uvedené údaje je vhodné sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení léčby.
- Sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení onkologické léčby (dispenzarizace) se týká všech nemocných s karcinomem plic. Patří do rukou pneumologa, který se onkologické problematice věnuje dlouhodobě nebo do rukou klinického onkologa, který má nastavenou spolupráci s pneumologem. V průběhu sledování je potřebná spolupráce s praktickým lékařem, a pokud nebyl nemocný léčen v komplexním onkologickém centru i s klinickým onkologem a pneumologem.
- Sledování nemocných po ukončené léčbě má za cíl časně odhalit progresi v období, kdy je rozsah nádoru a stav výkonnosti takový, že je možná další léčba. Z publikovaných studií vyplývá, že k zachycení recidivy dochází většinou při klinickém vyšetření. Prodloužení života nebylo při pravidelném sledování prokázáno, ale včasné zahájení léčby při progresi vede k zamezení nebo zpomalení příznaků, které karcinom plic vyvolává. Včasné zachycení progresu umožňuje nejen léčbu chirurgickou, chemoterapii, biologickou léčbu, radioterapii, ale i včasné zahájení léčby paliativní. Dalším cílem sledování je zachycení jiného, duplicitního nádoru (karcinomu plic nebo nádoru v jiné lokalizaci). Nemocní s karcinomem plic jsou totiž ohroženi vznikem duplicity ve 2–15 %.
- V průběhu sledování nemocných s karcinomem plic lze identifikovat i neonkologické problémy, jako jsou komplikace dříve podané nebo provedené léčby, a také souběžná onemocnění, která jsou někdy mylně interpretována jako progresse základního onemocnění.
- Na frekvenci kontrol po ukončení léčby není jednoznačný názor, ale většina publikací se shoduje na následujícím postupu. Po radikální léčbě karcinomu plic je v prvním roce od jejího ukončení doporučeno provádět kontroly po 3 měsících. Během kontroly se odeberá anamnéza, provádí fyzikální vyšetření, radiologické vyšetření včetně CT, hematologické a biochemické vyšetření včetně nádorových markerů a bronchoskopické vyšetření. V průběhu 2. a 3. roku jsou doporučeny kontroly po 4 měsících, 4. a 5. rok po 6 měsících a v následujících letech jedenkrát ročně. Při každé kontrole je nutné zaměřit se při odběru anamnézy především na obtíže, zejména na novou nebo recidivující bolest na hrudníku, nově vzniklý kašel nebo změnu charakteru kašle, hemoptýzu, chrapot, škytavku, hubnutí, nechutenství, neurologické obtíže, kostní bolest.

### 5.4.3 Výstup procesu péče

#### OČEKÁVANÝ VÝSLEDNÝ STAV A PROGNÓZA

Jde o zhoubné onemocnění, hodnoty přežívání závisí na stadiu nádoru (viz odd. Statistické informace, Údaje z NOR níže).

## POSUDKOVÁ HLEDISKA

- Nemocní po radikální operaci zůstávají zpravidla cca 4–6 měsíců v pracovní neschopnosti, podle rozsahu plicní resekce a podle charakteru vykonávané práce se pak doporučují příslušná omezení. Do 6 měsíců po plicní resekci mají nemocní nárok na příspěvkovou lázeňskou péči (indikační skupina V/1).
- Nemocní po skončené komplexní onkologické léčbě bez známek recidivy onemocnění mají nárok na příspěvkovou lázeňskou léčbu (indikační skupina I/1).
- Nemocní léčení konzervativně mohou v případě dosažení remise choroby vykonávat práci zpravidla fyzicky nezatěžující, v hygienicky přiměřených podmínkách. Vzhledem k tomu, že remise bývají většinou krátkodobé, je na místě převedení do invalidního důchodu.

### 5.4.4 Výsledky

#### DOPORUČENÉ ÚDAJE PRO SBĚR DAT ZA ÚČELEM VYHODNOCOVÁNÍ STRUKTURY, PROCESU A VÝSLEDKŮ PÉČE

U pacientů s karcinomem plic se doporučuje sledovat:

- věk, pohlaví, kuřácký návyk
- způsob stanovení diagnózy (chirurgicky, bronchoskopicky, punkce pod CT kontrolou, jinak)

#### Klinické stadium

- morfologickou diagnostiku (histologicky a/nebo cytologicky)
- morfologický typ nádoru
- molekulárně genetické vyšetření (provedeno, neprovedeno)
- léčbu po stanovení diagnózy – modalita
- léčbu v 1., 2., 3. linii
- komplikace léčby
- délku doby do progresu
- délku přežití

#### NÁVRH UKAZATELŮ KVALITY

- Z **dat NOR** lze sledovat epidemiologické parametry (incidenci, mortalitu a přežití podle stadií nádoru).
- Z **dat výkazů pro zdravotní pojišťovny** lze sledovat míru centralizace péče, počty případů jednotlivých center, počty a podíl operovaných, nemocniční mortalitu (krátkodobou a 30denní) u operovaných a základní sadu výkonnostních ukazatelů (průměrnou ošetrovací dobu a průměrný počet bodů a zvlášť účtovaných položek – ZUP) na případ. Tyto ukazatele jsou registrovány a spočítány v rámci Národní sady ukazatelů zdravotních služeb (viz níže) a jsou publikovány referenční hodnoty za jednotlivé typy nemocnic.

### 5.4.5 Statistické informace

#### EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO STANDARDU

- Bronchogenní karcinom představuje 90 % všech plicních nádorů. V celosvětovém měřítku je nejčastěji diagnostikovaným typem zhoubného nádoru u mužů i u žen (11,6 % celkového počtu nově diagnostikovaných zhoubných nádorů) a je nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění (1,8 mil. úmrtí, tzn. 18,4 % celkového počtu úmrtí na nádorová onemocnění). Nejčastější výskyt karcinomu plic je mezi 55. a 80. rokem života.
- Podle údajů ze zdravotních registrů vykazuje v České republice bronchogenní karcinom u mužů třetí nejvyšší incidenci ze všech maligních onemocnění a stejné místo zaujímá i u žen. V roce 2017 byl výskyt v České republice u mužů 67/100 000 a u žen 42/100 000. Především u žen je pozorována prudce stoupající tendence.

#### Údaje NRC (podle typu nemocnice)

Z dat, kterými disponuje NRC, lze standardně získat údaje týkající se akutních hospitalizací pro daný klinický stav. V tomto případě nelze z dat plátců spolehlivě rozlišit SCLC a NSCLC.

### 5.4.6 Využitelnost klinického standardu pro koncentraci péče

S ohledem na závažnost onemocnění a vysoké požadavky na kvalifikaci, technologie i zdroje je žádoucí, aby byla péče o pacienty s karcinomem plic centralizována do speciálních center schopných zajistit komplexní, multidisciplinární péči pneumologa, hrudního chirurga, klinického a radiačního onkologa, dále pak nezbytnou diagnostiku a intenzivní péči.

**DOPORUČENÍ | Výsledky a využitelnost klinických standardů pro koncentraci péče** (číslování pokračuje z předchozích oddílů: NSCLC/SCLC)

Pořadí	Doporučení	Klasifikace
32./18.	Doporučuje se sledovat epidemiologické parametry celorepublikově, regionálně a u jednotlivých center.	Doporučení expertů
33./19.	Doporučuje se sledovat základní ukazatele kvality a výkonnostní ukazatele registrované v Národní sadě ukazatelů zdravotních služeb.	Doporučení expertů
34./20.	Pacienti s NSCLC i SCLC by měli být léčeni na speciálních pneumologických pracovištích s pneumoonkologickým programem a dostupnou péčí hrudní chirurgie a neustálou podporou dalších oborů umožňující zahájit aktivní onkologickou terapii nejpozději do dvou týdnů ode dne přijetí nemocného. Výjimku tvoří radioterapie, kterou je třeba zajistit co nejdříve dle kapacitních možností v místě.	VD/1C
35./21.	Pacienti, kteří jsou považováni za kandidáty pro multimodální přístup k léčbě, by měli být zapojeni do prospektivních randomizovaných studií ve specializovaných centrech.	1C

Uvedená doporučení odpovídají doporučením v odd. 5.1.

**LITERATURA (SPOLEČNĚ PRO CELOU KAPITOLU 5)**

- Almquist D, Mosalpuria K, Ganti AK. Multimodality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Oncol Practice*. 2016;12:111–7.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:1919–29.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. Article and Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342–50.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(2):351–60.
- Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *New Engl J Med*. 1999;341(7):476–84.
- Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2009;18S(27),Part II:806.
- Borghaei HH, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627–39.
- Brodowicz T, Ciuleanu T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432–40.
- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521–9.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432–40.
- 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;33:4240–6.
- Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):7514.
- De Castro J, Novello S, Mazieres J, et al. 1346PNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 5).
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II a IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):247–53.
- Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947–57.
- Dušek L, Malúšková D, Mužík J, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. Speciál; Současné trendy v léčbě karcinomu plic. *Onkologická Revue*. 2016;8:7–11.
- Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2086–92.
- Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of Cyclophosphamide, Doxorubicin and Vincristine versus Cisplatin and Etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(12):855–61.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51.
- Gridelli C, Rossi A. EURTAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis*. 2012;4(2):219–20.
- Hanna N, Bunn PA Jr, 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):2038–43.
- 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;24:2038–43.
- Hanna N. LUME-Lung 2: A multicentre, randomized, double-blind, Phase III study of nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. (Abstract #8034) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 2, 2013. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl); abstr #8034.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540–50.
- 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):4261–7.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220–9.
- James D, Brierley JD, Mary K, et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell Publishing, 2017. Česká verze: Praha: ÚZIS ČR; 2017.
- Kadlec B. Úloha bevacizumabu v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. *Farmakoterapie*. 2017;13(5):30–4.
- Kelly RJ, Gully JL, Giaccone G. Targeting the immune system in non-small cell lung cancer: bridging the gap between promising concept and therapeutic reality. *Clin Lung Cancer*. 2010;11, 228–37.
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490–8.
- Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klin Onkol*. 2015;28(Suppl 4):4S103–4S114.
- Lien K, Georgsdottir S, Sivanathan L, et al. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:3387–95.
- Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, et al. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(7):709–18.
- Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1707–12.
- Martini N, Kris M, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: Te Sloan Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(6):1365–73; discussion 1373–4.

36. Mok T, Kim DW, Wu YL, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study. PROFILE 1014.
37. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:629–40.
38. Moulis M. Morfologická diagnostika karcinomu plic. In: Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2017.
39. Murray N, Turrisi AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(3):270–8.
40. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. NCCN National Comprehensive Cancer Network, verze 1. 2008, 2007; www.nccn.org, 24–25.
41. Niho S, Kubota K, Yoh K et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. *J Thorac Oncol*. 2008;3:723–7.
42. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol*. 2014;25:1270–83.
43. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–64.
44. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer*. 2009;115:842–50.
45. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:247–55.
46. Pešek M. Ceritinib – nová naděje pro nemocné s ALK pozitivní přestavbou nemalobuněčných karcinomů plic. *Farmakoterapie*. 2017;13(5):35–42.
47. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–38.
48. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.
49. Pisters KMW, Le Cavalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3270–8.
50. Planchard D, Smit EF, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307–16.
51. Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. LBA2\_PROsimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 5).
52. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823–33.
53. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823–33.
54. Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227–34.
55. Reck M. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. (Abstract #LBA8011) 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl); abstr #LBA8011).
56. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239–46.
57. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542–50.
58. Scagliotti G V, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543–51.
59. Scagliotti G, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 6).
60. Sculier J, Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2009;33:915–30.
61. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590–9.
62. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189–97.
63. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1004–12.
64. Shaw, AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 9):21.
65. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123–32.
66. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide–cisplatin versus etoposide–carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol*. 1994;5(7):601–7.
67. Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2017.
68. Skříčková J. Nádory plic. In: Tomášek J. *Onkologie – minimum pro praxi*. Praha: Axonite; 2015.
69. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2007;357(7):664–72.
70. Socionski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288–2301.
71. Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi N, et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 (PD-1)) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl); abstr. 8009).
72. Thomas A, Vilimas R, Trindade C, et al. Durvalumab in Combination with Olaparib in Patients with Relapsed SCLC: Results from a Phase II Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(8):1447–57.
73. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon (FR): IARC; 2015.
74. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forth coming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1049–59.
75. Vašíčková A. Principy biologické léčby karcinomu plic. In: Skříčková J, Kolek V, et al. *Základy moderní pneumoonkologie*. 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2017. p. 162–75.
76. Yang JCH, Schuler M, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, Phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl).
77. Zemanová M, Skříčková J, Čoupková H. Zhoubná novotvar bronchu a plíce (C34). In: *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 25th ed. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2019.

## TABULKY A OBRÁZKY

■ **Tabulka 5.1a** Klinické stadium podle TNM klasifikace z roku 2009 (7. edice) a z roku 2016 (8. edice) – porovnání

T složka	7. edice	8. edice (nově)
0 cm (adenokarcinom s čistě lepidickým růstem s celkovou velikostí ≤ 3 cm)	T1a, pokud ≤ 2 cm T1b, pokud > 2–3 cm	<i>Tis (AIS)</i>
Invaze stěny ≤ 0,5 cm (adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem s celkovou velikostí ≤ 3 cm)	T1a, pokud ≤ 2 cm T1b, pokud > 2–3 cm	<i>T1mi</i>
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1–2 cm	T1a	<b>T1b</b>
> 2–3 cm	T1b	<b>T1c</b>
> 3–4 cm	T2a	T2a
> 4–5 cm	T2a	<b>T2b</b>
> 5–7 cm	T2b	<b>T3</b>
> 7 cm	T3	<b>T4</b>
Nádor v hlavním bronchu < 2 cm distálně od kariny, ale bez jejího postižení	T3	<b>T2</b>
Totální atelektáza / pneumonitida	T3	<b>T2</b>
Invaze do bránice	T3	<b>T4</b>
Invaze do mediastinální pleury	T3	–
N složka	7. edice	8. edice (nově)
Nelze stanovit, bez postižení nebo postižení regionálních lymfatických uzlin	NX, NO, N1, N2, N3	NX, NO, N1, N2, N3
M složka	7. edice	8. edice (nově)
Metastázy intratorakální	M1a	M1a
Solitární extratorakální metastáza	M1b	M1b
Mnohočetné extratorakální metastázy	M1b	<b>M1c</b>

Regionálními mizními uzlinami jsou uzliny nitrohrudní, skalenické a supraklavikulární.

*Tis* – karcinom in situ, *AIS* – adenokarcinom in situ, *mi* – minimálně invazivní adenokarcinom

Upraveno dle: Rami-Porta R, et al. Lung Cancer – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J CLIN 2017;67:138–155.

AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. North Kansas City, MO 64116 form revised by North Kansas City Hospital 2018. LUNG STAGING FORM, 8th ed. [https://www.idcancer.org/Documents/IACDR/Handouts2017/Lung\\_8th\\_TNM%20form.pdf](https://www.idcancer.org/Documents/IACDR/Handouts2017/Lung_8th_TNM%20form.pdf)

■ **Tabulka 5.1b** Klasifikace z roku 2016

<b>T – Primární nádor</b>	
TX	Primární nádor nelze hodnotit nebo nádor prokázán pouze na základě přítomnosti maligních buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný rentgenologicky ani bronchoskopicky
<b>T0</b>	<b>Bez známek primárního nádoru</b>
Tis	Karcinom in situ; skvamózní karcinom in situ (SCIS); adenokarcinom in situ (AIS); adenokarcinom s čistě lepidickým růstem, ≤ 3 cm v největším rozměru
T1	Nádor ≤ 3 cm v největším rozměru, obklopený plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálně od lobárního bronchu (ne v hlavním bronchu)
T1mi	Minimálně invazivní adenokarcinom; adenokarcinom (≤ 3 cm v největším rozměru) s predominantním lepidickým růstem a s ≤ 5mm invazivitou
T1a	Nádor ≤ 1 cm v největším rozměru
T1b	Nádor > 1 cm a ≤ 2 cm v největším rozměru
T1c	Nádor > 2 cm a ≤ 3 cm v největším rozměru
T2	Nádor > 3 cm a ≤ 5 cm v největším rozměru nebo nádor s některou z následujících charakteristik: 1. postihuje hlavní bronchus bez ohledu na vzdálenost od kariny, ale bez postižení kariny 2. šíří se na viscerální pleuru (PL1 nebo PL2) 3. je spojen s atelektázou nebo obstrukčním zánětem, které se šíří k plicnímu hilu, ať už postihují část či celou plicí
T2a	Nádor > 3 cm a ≤ 4 cm v největším rozměru
T2b	Nádor > 4 cm a ≤ 5 cm v největším rozměru
T3	Nádor > 5 cm a ≤ 7 cm v největším rozměru nebo který se šíří přímo do některé z následujících struktur: parietální pleura (PL3), hrudní stěna (včetně nádorů horního sulku), nervus phrenicus, parietální perikard; nebo separátní nádorový nodule (noduly) ve stejném laloku jako primární tumor
T4	Nádor > 7 cm nebo jakékoliv velikosti, který se šíří do některé z následujících struktur: bránice, mediastinum, srdce, velké cévy, trachea, jícn, těla obratlů, karina, nervus recurrens; nebo separátní nádorový nodule (noduly) ve stejnostranné plicí, ale v jiném laloku než primární tumor

■ **Tabulka 5.1b** Klasifikace z roku 2016 – pokračování

<b>N – Regionální mizní uzliny</b>	
NX	Regionální mizní uzliny nelze hodnotit
<b>N0</b>	<b>V regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy</b>
N1	Metastáza v stejnostranných peribronchiálních a/nebo stejnostranných hilových uzlinách a intrapulmonálních uzlinách včetně postižení přímým šířením
N2	Metastáza ve stejnostranné mediastinální a/nebo subkarinální mizní uzlině (uzlinách)
N3	Metastáza v druhostranné mediastinální, druhostranné hilové, stejnostranné či druhostranné skalenické nebo supraklavikulární mizní uzlině (uzlinách)
<b>M – Vzdálené metastázy</b>	
<b>M0</b>	<b>Žádná vzdálená metastáza</b>
M1	Vzdálená metastáza
M1a	Separátní nádorový nodule (noduly) v kontralaterálním laloku, tumor s pleurálními nebo perikardiálními noduly, nebo maligní pleurální (nebo perikardiální) výpotek
M1b	Solitární extratorakální metastáza v jednom orgánu (včetně postižení jedné mimoregionální lymfatické uzliny)
M1c	Mnohočetné extratorakální metastázy v jednom orgánu nebo ve vícečetných orgánech

■ **Tabulka 5.1c** Rozdělení do stadií

Okultní karcinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA1	T1mi	N0	M0
	T1a		
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a	N1	M0
	T1b		
	T1c		
	T2a		
	T2b		
	T3	N0	
Stadium IIIA	T1a	N2	M0
	T1b		
	T1c		
	T2a		
	T2b		
	T3	N1	
	T4	N0	
	T4	N1	
Stadium IIIB	T1a	N3	M0
	T1b		
	T1c		
	T2a		
	T2b		
	T3	N2	
	T4		
Stadium IIIC	T3	N3	M0
	T4		
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
			M1b
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

■ **Tabulka 5.2** Klinická stadia malobuněčného karcinomu

Stadium	Popis rozsahu postižení
Limitované onemocnění (limited disease – LD)	Jde o onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a s/bez ipsilaterálního výpotku, které může být zavzato do jednoho ozařovacího pole.
Extenzivní onemocnění (extensive disease – ED)	Všechny ostatní formy onemocnění.