

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	12
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu karcinomu malobuněčného karcinomu plic			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garanti standardu:	MUDr. Petra Malá, MUDr. Michal Hrnčiarik		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Plicní klinika			
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Koblížek, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D.		
Kardiochirurgická klinika			
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Jan Vojáček, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro hrudní chirurgii a vedoucí Centra pneumoonkochirurgické péče	MUDr. Ivo Hanke, Ph.D.		

I. Úvod

Diagnostika a léčba zhoubných nádorů plic je mezioborový klinický problém, a proto musí být každý pacient referován na mezioborovém semináři, kde společně pneumolog, onkolog, chirurg, patolog, anesteziolog, radiodiagnostik a další specialisté určí léčbu pacienta.

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro malobuněčný karcinom plic.

Při podezření na plicní nádor je důležitá diagnostika bez časového prodlžení. Léčebný standard pak slouží jako pomůcka pro iniciační kroky. Vlastní strukturovaný léčebný protokol obsahuje hlavní léčebné postupy, využívané v rámci KOC FN Hradec Králové. Nezahrnuje ovšem všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů.

Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

Stávajícím protokolem jsou léčené následující tumory dle histologie:

- A) z malých vzorků: high grade neuroendokrinní karcinom
- B) z resekátů: malobuněčný neuroendokrinní karcinom, velkobuněčný neuroendokrinní karcinom, smíšený neuroendokrinní karcinom, kombinovaný nemalobuněčný karcinom s high grade neuroendokrinní komponentou

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění: Plicní klinika

Systémová léčba: Plicní klinika, Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Kardiochirurgická klinika

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Poléčebné sledování: Plicní klinika a/nebo Klinika onkologie a radioterapie

Histologické vyšetření: Fingerlandův ústav patologie

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2017, ÚZIS, Praha, 2017).

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae
T1	Nádor 3 cm nebo méně v největším rozměru, obklopený plící nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji od lobárního bronchu (tj. ne v hlavním bronchu)
T1mi	Minimálně invazivní adenokarcinom
T1a	Nádor 1 cm a menší
T1b	Nádor 1cm a větší ne však více než 2cm v největším rozměru
T1c	Nádor 2 cm a více ,ale ne více než 3cm

T2	Nádor větší než 3 cm, ne však více než 5 cm, nebo nádor s některou z následujících charakteristik: <ul style="list-style-type: none"> • postihuje hlavní bronchus, 2 cm a distálněji od kariny • šíří se na viscerální pleuru • je spojen s atelektázou nebo obstruktivní pneumonitidou, která se šíří k oblasti hilu, ale nepostihuje celou plíci
T2a	Nádor větší než 3 cm, ne však více než 4 cm v největším rozměru
T2b	Nádor větší než 4 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	Nádor větší než 5 cm ale ne než 7cm nebo přímo postihující některou z následujících struktur: hrudní stěnu (včetně nádorů sulcus superior), parietální pleuru, n. phrenicus,, parietální perikardu; nebo přídružená atelektáza či obstrukční pneumonitida celé plíce nebo samostatný nádorový uzel (uzly) v témže laloku jako primární nádor
T4	nádor 7cm a větší , nebo jakékoliv velikosti, který postihuje některou z následujících struktur: bránici,mediastinum, srdce, velké cévy, trachea, n. laryngeus recurrens, jícen, tělo obratle, karinu; samostatný nádorový uzel (uzly) v jiném stejnostranném laloku než primární nádor

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny: uzliny nitrohrušní (mediastinální, hilové, lalokové, mezilalokové, segmentální a subsegmentální), uzliny skalenické a supraklavikulární.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy ve stejnostranných peribronchiálních a/nebo stejnostranných hilových uzlinách a uzlinách intrapulmonálních, včetně postižení přímým šířením
N2	metastázy ve stejnostranných mediastinálních a/nebo subkarinálních mízních uzlinách (uzlině)
N3	metastázy v druhostranných mediastinálních, druhostranných hilových, stejnostranných či druhostranných skalenických nebo supraklavikulárních mízních uzlinách (uzlině)

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1a	vzdálené metastázy – samostatný nádorový uzel (uzly) v druhostranném laloku; nádor s pleurálními uzly nebo maligním pleurálním či perikardiálním výpotkem
M1b	Jedna metastáza mimo hrudník v jednom orgáně nebo jedna distanční lymfatická uzlina
M1c	Vícečetné metastázy v jednom nebo více orgánech

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z hilové nebo mediastinální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 6 a více mízních uzlin (skupin uzlin). Tři z těchto uzlin (skupin uzlin) by měly být uzliny mediastinální, včetně uzlin subkarinálních, a tři z uzlin, uvedených v kategorii N1.

Označování vzorků podle schématu IASLC a tabulek s definicemi v TNM suplementu je vhodné.

Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

ROZDĚLENÍ DO STÁDIÍ

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA 1	T1mi, T1a, N0, M0
Stadium IA2	T1b N0 M0
Stadium IA3	T1c N0 M0
Stadium IB	T2a N0 M0
Stadium IIA	T2b N0 M0
Stadium IIB	T1a,b,c, N1 M0 Ta,b N1 M0 T3 N0 M0
Stadium IIIA	T1a-T2b N2 M0 T3 N1, M0 T4 N0, N1 M0
Stadium IIIB	T1a,b,c, T2a,b N3 M0 T3 N2 M0 T4 N2 M0
Stadium IIIC	T3 N3 M0 T4 N3 M0
Stadium IVA	jakékoliv T jakékoliv N M1a,b
Stadium IVB	jakékoliv T jakékoliv N M1c

KLASIFIKACE MALOBUNĚČNÉHO PLICNÍHO KARCINOMU PODLE ROZSAHU TUMORU

Na základě stádia stadia podle TNM klasifikace se onemocnění následně zařazuje jako:

- **Limitované onemocnění (LD stádium):** Stádium I-III, které lze bezpečně ozářit do předepsané dávky. Nelze sem zařadit nádory s vícečetným postižením stejnostranné plíce nebo nádory jejichž rozsah, včetně uzlinového postižení, brání bezpečnému ozáření do předepsané dávky
- **Extenzivní onemocnění (ED stádium):** Stádium IV, dále stádia I-III která nelze zařadit jako limitované onemocnění.

Obligaturní stagingová a předléčebná vyšetření:

- Anamnéza a fyzikální vyšetření
- **Zobrazovací vyšetření:** RTG plic, včetně bočního snímku, bronchoskopie, CT hrudníku a epigastria s i.v.kontrastem; MR nebo CT mozku. PET/CT trupu v plánovací poloze před zahájením léčby, pokud je podezření na limited disease
- **Morfologická verifikace tumoru:** bronchoskopicky (biopsie, bronchiální výplach, kartáčková biopsie), biopsie tumoru pod CT kontrolou, mediastinoskopicky, videoasistovanou torakoskopií, individuálně ve vybraných případech torakotomií (indikace multidisciplinární komisí)
- **Laboratorní vyšetření:** krevní obraz a diferenciál, biochemie: Na, K, Cl, Ca, urea, kreatinin, kyselina močová, bilirubin, ALT, AST, ALP, LDH, albumin.
- **Specifická vyšetření:** funkční vyšetření plic, před případnou operací je nutné kompletní funkční vyšetření plic, ve vybraných případech (středně těžké snížení ventilačních parametrů – funkčně hraniční nález k operaci) je nutné doplnit spiroergometrii nebo ventilačně perfúzní scan, u rizikových pacientů z kardiálního hlediska a pacientů nad 70 let recentní UZ srdce (v některých případech i koronarografií)

Fakultativní vyšetření: další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření, symptomů nemocného či požadavků jednotlivých léčebných postupů (scintigrafie skeletu atd.)

Pozn. provedení stagingových vyšetření nesmí oddálit léčbu o více než 2 týdny

III. Obecné zásady léčebné strategie

U LD stádia je standardním postupem kombinace chemoterapie a radioterapie. Radioterapie by měla být zahájena co nejdříve po zahájení chemoterapie (ideálně hned po dokončení 1 cyklu chemoterapie).

Operace u LD stadia je ke zvážení pouze u stádia I-IIA (T1-2N0M0), ale s vyloučením postižení mediastinálních LU. Následně musí být pacient vždy zajištěn adjuvantní chemoterapií, v případě postižení LU i radioterapii mediastina.

U ED stádia je základem systémová chemoterapie, indikace ozáření je vyhrazeno pro symptomatickou progresi v oblasti primárního nádoru či metastáz.

U pacientů s parciální nebo úplnou regresí onemocnění, nebo po radikální operaci, je indikováno do 4-6 týdnů po léčbě profylaktické ozáření mozku (PCI) – u pacientů nad 60 let je možné individuálně PCI vynechat

U pacientů, jejichž biologický stav či vedlejší onemocnění standardní léčbu neumožňuje, je volena léčba s nižšími riziky pro pacienta nebo postup symptomatický.

IV. Postup léčby dle stádií

• Limitované onemocnění (LD)

- konkomitantní chemoradioterapie: 6 cyklů etoposid + platinový derivát, zahájení radioterapie s 1. (maximálně 2. cyklem) chemoterapie
- operace je ke zvážení pouze v I-IIA stadiu onemocnění, poté nutná adjuvantní chemoterapie, případně radioterapie mediastina
- u pacientů s celkovou nebo parciální remisí po chemoradioterapii a při PS 0-1 následuje profylaktické ozáření mozku
- v případě progresse onemocnění indikována 2. linie chemoterapie

• Extenzivní onemocnění (ED)

- Paliativní chemoterapie 1. linie 6 cyklů etoposid + platinový derivát, nebo etoposid v monoterapii
- V případě progresse onemocnění indikována 2. linie chemoterapie.
 - Při progresi po více než 3 měsících od ukončení 1. linie je opět 2. linie indikována chemoterapie etoposid + platinový derivát (4 až 6 cyklů, dávkování identické jako v 1. linii).
 - Při meta mozku a při progresi do 3 měsíců od ukončení 1. linie indikován topotecan v monoterapii (4-6 cyklů). Při meta mozku paliativní RT mozku
- Ve vybraných případech s izolovaným reziduem v mediastinu či při symptomatické progresi je indikována paliativní radioterapie

V. Režimy chemoterapie:

1.linie chemoterapie

cDDP - etoposid

Den 1

etoposid 100 mg/m² i.v.

cisplatina 75 mg/m² i.v.

Den 2, 3

etoposid 100 mg/m² i.v.

Opakování á 3 týdny, 6 cyklů

CBDCA - etoposid

Den 1

etoposid 100 mg/m² i.v.

CBDCA AUC 5 i.v.

Den 2, 3

etoposid 100 mg/m² i.v.

Opakování á 3 týdny, 6 cyklů

2. linie chemoterapie

Topotecan i.v. v monoterapii

topotecan 1,25-1,5* mg/m² i.v. Den 1-5

Opakování á 3 týdny

Topotecan p.o. v monoterapii

topotecan 1,9-2,3* mg/m² p.o. Den 1-5

Opakování á 3 týdny

**Pozn. - dávky jsou uvedeny v rozmezích, tučně je zobrazena obvykle aplikovaná dávka*

Další alternativní možnosti chemoterapie:

Topotecan i.v. v monoterapii – weekly režim

topotecan 2-4 mg/m² i.v. Den 1

Opakování á 1 týden

CAV

Den 1

cyklofosfamid 500 mg/m² i.v.

doxorubicin 50 mg/m² i.v.

vinkristin 1,4 mg/m² i.v.

Opakování á 3 týdny

Ifosfamid - CBDCA - Etoposid

Den 1

ifosfamid 5000 mg/m² i.v.

CBDCA 300 mg/m² i.v.

etoposid 120 mg/m² i.v.

Den 2, 3

etoposid 120 mg/m² i.v.

Opakování á 4 týdny

Pozn. nutná uroprotektce a profylaktická aplikace G-CSF

AT

režim vhodný spíše pro resistantní a refrakterní formu

Den 1

doxorubicin 50 mg/m² i.v.

docetaxel 75 mg/m² i.v.

Opakování á 3 týdny

Režimy po selhání standardních kombinací zahrnují další cytostatika v monoterapii: paclitaxel, docetaxel, gemcitabine apod. ve standardním dávkování

Konkomitantní chemoterapie při radioterapii:

cDDP - etoposid nebo **CBDCA - etoposid**

ve stejném složení a dávkování jako samostatné cykly v rámci 1. linie chemoterapie

VI. Aplikace radioterapie

Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „plíce“

Konkomitantní chemoradioterapie při LD

GTV (nádorový objem) - je určen rozsahem tumoru s postiženými lymfatickými uzlinami na PET/CT nebo CT, které bylo provedené nejdéle 4-8 týdnů před zahájením terapie. GTV může být při podání chemoterapie před zahájením radioterapie zmenšeno na aktuální postižení z důvodu šetření okolních orgánů, pokud byl primární tumor větší velikosti.

CTV (klinický cílový objem) je tvořen objemem GTV s částí okolních orgánů a tkání s možným mikroskopickým šířením (obvyklý lem od okraje nádoru kraniokaudálně 0,6 mm). Elektivní ozáření uzlin mediastina se neprovádí.

ITV (interní cílový objem) - je zakreslen na základě 4D-CT, pokud nebude použita technika respiratory gatingu. Objem CTV je zvětšen o reálný pohyb objemu všemi třemi směry při dýchání.

PTV (plánovací cílový objem) je určen objemem ITV s obvyklým lemem 0,5-1,0 mm

Frakcionace a dávka záření

Hyperfrakcionační režim: 45 Gy v 30 frakcích v 3 týdnech (1,5 Gy na frakci, 2x denně, minimální interval mezi frakcemi je 6 hodin)

Normofrakcionační režim: 60-66 Gy v 30/33 frakcích v 6 – 6,5 týdnech

Paliativní radioterapie

Objemy pro plánování paliativní radioterapie se určují individuálně, podle rozsahu nádoru a celkového stavu nemocného.

Frakcionace a dávka záření

Dávka a frakcionace pro plánování paliativní radioterapie se určují individuálně, podle rozsahu nádoru a celkového stavu nemocného. Např. 5x 4 Gy, 10-13x 3 Gy, nebo 1-2x 8 Gy s týdenním odstupem.

Profylaktické ozáření mozkovny (PCI)

CTV zahrnuje celé kranium

PTV zahrnuje CTV + 0,5cm lem

Frakcionace a dávka záření

Dávka 30 Gy v 15 frakcích, nebo 25Gy v 10 frakcích

Hippocampus Avoiding - Prophylactic Cranial Irradiation (HA-PCI)

Poloha na zádech, krátká maska, nutná fúze plánovacího CT (řezy 3 mm) s MR (T1 vážená sekvence na hipokampus, T2 vážená sekvence na detekci případných metastáz)

V případě náhodného zjištění mozkových metastáz postupujeme podle příslušného standardu

Hippokampus zakreslen na T1 váženém MR dle RTOG 0933 doporučení

<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>

CTV: celý mozek

PTV: CTV + 5 mm

HAZ (hippocampus avoiding zone): oba hipokampy + lem 5 mm jako jedna struktura následně nutno z PTV odečíst HAZ

Frakcionace a dávka záření

Dávka na PTV 30Gy/15 frakcí á 2 Gy na frakci, D90>95%, Dmax < 110%

Dávka na HAZ: D98 > 9 Gy, Dmax < 16 Gy, Dmean < 12.5 Gy

Vždy preferujeme pokrytí PTV před šetřením HAZ

Technika: IMRT, VMAT (dva plné kyvy a jeden půlkyv s rotací stolu na 90)

Kritické orgány

Konkomitantní chemoradioterapie při LD

- mícha: $D_{max} \leq 45$ Gy (CAVE: při hyperfrakcionaci 45Gy/3 týdny $D_{max} \leq 41$ Gy)
- srdce: 1/3 srdce méně než 50 Gy s maximálním možným šetřením levé komory, $V_{25} < 10\%$, $D_{mean} < 26$ Gy,
- plíce: $V_{20} < 35\%$ a $V_5 < 60\%$, $D_{mean} \leq 14$ Gy (maximálně $D_{mean} 20$ Gy)
- jícen: $D_{mean} < 34$ Gy, $D_{max} < 105\%$

Poloha nemocného a plánovací CT

Konkomitantní chemoradioterapie při LD

- Standardní polohou je supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou použití fixační pomůcky („wingboard“).
- Je doporučeno plánování s pomocí PET/CT
- Je doporučeno plánování s použitím CT v nádechu i výdechu (4D-CT).

Profylaktické ozáření mozkovny

- Standardně se využívá fixační maska

Paliativní radioterapie

- Poloha se určuje individuálně

Techniky

- technika pro konkomitantní CHRT je individuální s cílem maximálního šetření rizikových orgánů, obvykle se používá 3D-konformní technika čtyř polí nebo technika tří polí (předozadní a dvě bočná pole), případně technika IMRT a RapidArc
- v paliativní radioterapii je obvyklá kombinace dvou protilehlých polí AP/PA
- při ozařování krania je obvyklou technika 2 LL polí

Brachyterapie

- intraluminální brachyterapie je využívána v rámci paliativního řešení maligních stenóz bronchu, u malobuněčných karcinomů přichází v úvahu vzácně
- Celková dávka záření je určována individuálně, obvykle je aplikována maximální dávka 14-21 Gy ve 2-3 frakcích v týdenním intervalu, pokud byl pacient v minulosti již ozařován na oblast zevní radioterapií, nebo 28 Gy ve 4 frakcích v týdenních intervalech, pokud radioterapie v minulosti neproběhla.
- Dávka na jednotlivou frakci je 7,0 Gy v 10 mm od osy zářiče.

VII. Sledování po léčbě

Ambulantní návštěvy:

do 2 let á 3 měsíce
3.- 5. rok á 6 měsíců
dále 1x ročně

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

1.-2. rok: RTG plic, případně CT hrudníku á 3 měsíce, bronchoskopie á 6-12 měsíců
dle symptomů, spirometrie á 6 měsíců, CT mozku á 12 měsíců, even. PET /CT
3.-5. rok: RTG plic, případně CT hrudníku, á 6 měsíců, spirometrie á 6-12 měsíců,
další vyšetření dle klinické potřeby

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
- Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi99-vi105.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>