

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	17
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu karcinomu nemalobuněčných karcinomů 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

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro nemalobuněčné karcinomy plic. Nemalobuněčné karcinomy plic zahrnují: spinocelulární karcinom, adenokarcinom, velkobuněčný, blíže nespecifikované nádory a vzácné typy karcinomů plic.

Při podezření na plicní nádor je důležitá diagnostika bez časového prodlení. 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.

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

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8., česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).

T – Primární nádor

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae
T1m	Nádor menší než 0,5 cm – minimálně invazivní adenokarcinom
T1	Nádor 3 cm nebo méně v největším rozměru, obklopený plicí nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji od lobárního bronchu (tj. ne v hlavním bronchu)
T1a	Nádor do 1 cm v největším rozměru
T1b	Nádor 1 cm a větší, ne však více než 2 cm v největším rozměru
T1c	Nádor 2 cm a větší, ne však víc než 3 cm
T2	Nádor větší než 3 cm, ne však více než 7 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 plicí
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, ne větší než 7 cm, nebo přímo postihující některou z následujících struktur: hrudní stěnu (včetně nádorů sulcus superior), bránici, n. phrenicus, mediastinální pleuru, parietální perikardu; nebo nádor hlavním bronchu ve vzdálenosti do 2 cm od kariny, avšak bez postižení kariny; nebo přidružená atelektáza či obstrukční pneumonitida celé plíce nebo samostatný nádorový uzel (uzly) v témže laloku jako primární nádor
T4	Nádor nad 7 cm nebo jakékoliv velikosti, který postihuje některou z následujících struktur: 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	Solitární extrathorakální metastáza v jednom orgánu
M1c	Mnohočetné extrathorakální metastázy v jednom nebo více orgánu

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 IA 2	T1b N0 M0
Stadium IA 3	T1c N0 M0
Stadium IB	T2a N0 M0
Stadium IIA	T2b N0 M0
Stadium IIB	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b N1 M0 T3 N0 M0
Stadium IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b N2 M0 T3 N1 M0

	T4 N0, N1 M0
Stadium IIIB	T1a,T1b,T1c,T2a,T2b N3 M0 T3 N2 M0 T4 N2 M0
Stadium IIIC	T3 N3 M0,T4 N3 M0
Stadium IVA	jakékoliv T jakékoliv N M1a,M1b
Stadium IVB	jakékoliv T jakékoliv N M1c

Obligatoční stagingová a předléčebná vyšetření:

Anamnéza a fyzikální vyšetření - (včetně zhodnocení PS a váhového úbytku)

Zobrazující vyšetření:

- RTG plic
- bronchoskopie
- CT hrudníku a epigastria s i.v. kontrastem*; není-li k dispozici CT epigastria, pak aspoň UZ epigastria
- Před radikální léčbou provést PET/CT vyšetření trupu (před radioterapií v plánovací poloze)
- EBUS +/- EUS k objasnění N postižení / mediastinoskopie je rezervovaná jako restagingové vyšetření po neoadjuvantní terapii k objasnění N postižení/
- od stádia IIB před léčbou zvážit CT nebo MR mozku

Morfologická verifikace tumoru:

Variety získání materiálu pro histologickou verifikaci

- bronchoskopicky (biopsie, bronchiální výplach, kartáčková biopsie)
- biopsie tumoru pod CT kontrolou
- mediastinoskopicky, videoasistovanou torakoskopií
- individuálně ve vybraných případech torakotomií cestou indikace multidisciplinární komisí.

V případě fluidothoraxu, fluidoperikardu nebo ascitu cytologické vyšetření výpotku.(negativní výpotek nevylučuje postižení pleury)

Prediktivní testování markerů z nádoru

EGFR

- Provádí se vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR. Z malých vzorků, kde je předpoklad nemožnosti vyšetření doplnit v budoucnu vzhledem k jeho malému rozměru (bronchoskopické odběry, transparietální biopsie, apod.) automaticky u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v resekattech nebo ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem

- Liquid biopsie (detekce mutací EGFR v ctDNA jako prediktoru TKI u ca plic) – vyšetření z krve je indikováno u NSCLC ve dvou základních situacích:
 - 1) v případě nemožnosti vyšetření z bioptického materiálu u NSCLC při prvotním stanovení diagnózy
 - 2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při léčbě TKI – detekce rezistenční mutace T790M. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby pro identifikaci T790M provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid biopsii (v případě, že odběr představuje vysoké riziko komplikací pro pacienta a je proto druhou volbou).
- *Prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby TKI, jako průkaz mutace ve tkáni. Negativní výsledek v liquid biopsii nevyklučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, mělo by následovat vyšetření ze tkáně.*

ALK

- Standardní IHC u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg. – automaticky u malých vzorků, případy 3+ jsou pozitivní, dále se neověřují FISH, případy 0 jsou negativní, dále se neověřují FISH
případy 1+ a 2+ jsou nejisté (cca 5% všech testovaných), proto se ověřují FISH, ovšem pouze vyžádání onkologem.
- ALK v resekcích nebo u jiných histologických typů je testován na vyžádání onkologem.

ROS1

- Standardní IHC IHC u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg. – automaticky u malých vzorků. V případě, že IHC je s jakoukoli pozitivitou 1+, 2+, 3+, se dále ověřují FISH - jen FISH pozitivní případy jsou považovány za definitivně pozitivní.

Expres PD-L1

- Expres PD-L1 je vyšetřována automaticky u všech typů NSCLC
- Pro léčivé přípravky dostupné v současnosti (nivolumab, pembrolizumab) není nezbytné používat odlišné imunohistochemické protilátky (lze použít klon 22C3 nebo 28-8), tzn. pro oba léky stejnou metodu vyšetření.
- Výsledek musí být reportován takto:
 - „Negativní – expres PD-L1 zastižena v < 1 % nádorových buněk“.
 - „Pozitivní – expres PD-L1 zastižena v XY % nádorových buněk“.

BRAF

- Vyšetření mutace V600 genu BRAF na vyžádání onkologem (vhodné vyšetřit v případě negativity rutinně vyšetřovaných prediktivních markerů)

NTRK

- Vyšetření positivity fúzního genu neurotrofni receptorové tyrozinkinázy (*NTRK*) na vyžádání onkologem (vhodné vyšetřit v případě negativity rutinně vyšetřovaných prediktivních markerů)

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 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.

Neurologická symptomatologie: CT mozku nebo MR mozku

Bolesti zad, elevace ALT, elevace sérového kalcia Ca: scintigrafie skeletu (ve specifických případech MR páteře)

*Pozn. Při podezření na tumor plic je indikováno CT do jednoho týdne.

III. Obecné zásady léčebné strategie

- Chirurgický výkon:
 - Primárně operační výkon je doporučen u stádia IA, IB, IIA a IIB.
 - U stádia IIIA je chirurgický výkon indikován, pokud není výrazné postižení uzlin (do N1), N2 postižení (pokud se jedná o jednu skupinu uzlin s velikostí pod 3 cm) .
 - U stádia IIIB T4 N0-1 lze výjimečně zvážit operační výkon s nutností zajištění následnou adjuvantní chemoterapií a eventuelně i radioterapií
 - U Pancoastova tumoru po chemoradioterapii s regresí nádoru
 - Paliativní operační výkon při rozsáhlých tumorech je možný v případě rizika vzniku abscesu, empyému nebo v případě pokud je nádor z velké části nekrotický
- Neoadjuvantní chemoterapie:
 - Při nádorovém postižení ve stádiu IIIA nebo IIIB, pokud by nález primárně neumožňoval operační výkon či by pro velký rozsah nebylo možné zahájit konkomitantní chemoradioterapii. Po neoadjuvantní chemoterapii je provedeno přešetření, po kterém následuje operační výkon nebo radikální radioterapie.
- Stereotaktická ablativní radioterapie
 - Přichází v úvahu u malých nádorů ve stádiu I, je-li pacient inoperabilní pro vedlejší onemocnění.
- Primární radikální konkomitantní chemoradioterapie
 - Stádium IIIA a IIIB (pacient bez známek maligního výpotku, bez úbytku na váze > 5%, PS 0-1, rozsah tumoru a funkčnímu stav plic umožní primární CHRT)

- Pokud není progresse, vhodná žádost o schválení udržovací léčby durvalumabem
- Stádia I a II při inoperabilitě pro vedlejší onemocnění, pokud není vhodná stereotaktická ablativní RT
- sekvenční podání chemoterapie a radioterapii v případě že pacient není schopný tolerovat konkomitantní léčbu vzhledem k plicním funkcím, nebo objemu tumoru
- Neoadjuvantní chemoradioterapie
 - V případě Pancoastova tumoru indikována jako léčba volby primární chemoradioterapie, teprve poté se případně uvažuje o možném operačním řešení.
- Adjuvantní chemoterapie
 - Po operaci u stádia II, III, u stádia IB je možné zvážit podání v případě rizikových faktorů jako je velikost nádoru nad 4 cm, angioinvasze, grade 3
- Pooperační radioterapie
 - U nádorů klinického stádia I-IIIa, indikovaných k operaci, pokud je prokázáno pN2 onemocnění, ale až po adjuvantní chemoterapii.
 - V případě pozitivních resekčních okrajů (R1, R2), pokud není možná reresekce. Podle stádia je kombinováno s chemoterapií (konkomitantně a/nebo sekvenčně)
- Samostatná radioterapie:
 - Po neoadjuvantní chemoterapii, jejímž cílem bylo zmenšení rozsahu nádoru v situaci, kdy primární konkomitantní chemoradioterapie nebyla vhodná
 - Při kontraindikaci chemoterapie
 - V paliativní indikaci
 - U nádorů ve stádiu I, pokud není indikován primární operační výkon a není vhodná stereotaktická ablativní RT
- U každého stádia i každé fázi terapie, v případě zhoršení celkového stavu pacienta na PS 3-4, ve vysokém věku a při závažných komorbiditách, které brání aktivní onkologické léčbě, při výrazném útlumu kostní dřeně, při nespolupráci pacienta a/nebo při výrazném poklesu hmotnosti (více jak 20% hmotnosti za 6 měsíců) je zvažován symptomatický postup.

IV. Postup léčby dle stádií

Stádium IA

- Primární operační výkon
- Při kontraindikaci operace radikální RT (stereotaktická ablativní RT)

Stádium IB bez rizikových faktorů

- Primární operační výkon
- Při kontraindikaci operace radikální RT (stereotaktická ablativní RT)

Stádium IB s rizikovými faktory (nízce diferencované nádory, vaskulární invaze, klínovitá resekce, nádory >4 cm, postižení viscerální pleury, inkompletní uzlinový sampling - pNX)

- Primární operační výkon + adjuvantní chemoterapie
- Při kontraindikaci operace radikální RT + adjuvantní chemoterapie (stupeň doporučení 2B)

Stádium II

- Primární operační výkon + adjuvantní chemoterapie
- Při kontraindikaci operace radikální chemoradioterapie

Stádium IIIA (potencionálně operabilní)

- Primární resekce + adjuvantní chemoterapie vždy (podle klinického stavu) + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2+)
- Alternativou u konkrétních případů dle rozhodnutí multidisciplinárního týmu je předoperační chemoterapie 3 – 4 cykly + chirurgie + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin
- U Pancoastova tumoru indikována předoperační konkomitanti chemoradioterapie
- Při primární kontraindikaci operačního řešení
 - radikální chemoradioterapie sekvenční nebo konkomitanti, po konkomitanti chemoradioterapii k zvažování udržovací imunoterapie durvalumab
 - při kontraindikaci CHT – radikální radioterapie

Stádium III B

- Pacient bez známek maligního výpotku, bez úbytku na váze > 5%, PS 0-1, rozsah tumoru a funkčnímu stavu plic umožňuje primární CHRT: primární chemoradioterapie + konsolidační chemoterapie nebo **imunologická** léčba durvalumabem
- Při rozsáhlém nádorovém postižení, pokud by primární konkomitanti chemoradioterapie byla obtížně proveditelná: neoadjuvantní chemoterapie + sekvenčně radikální radioterapie
- Při kontraindikaci CHT – radikální radioterapie
- U T4 N0-1 lze výjimečně zvážit operační výkon s nutností zajištění následné adjuvantní chemoterapie a eventuelně i radioterapie
- Při nemožnosti radioterapie z důvodu rozsahu tumoru či komorbidit indikována systémová léčba s paliativním záměrem

Stádium IV

- systémová léčba s paliativním záměrem +/- paliativní RT (primárního nádoru a/nebo oblast metastáz)

– terapie je indikována u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (výkonnostní stav 0-2 podle ECOG s přihlédnutím k SPC a indikačnímu omezení úhrady příslušných léků) a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.

V. Režimy chemoterapie a biologické léčby:

Režim pro neoadjuvantní chemoterapii

CBDCA – paklitaxel (neoadjuvantní)

Den 1

paclitaxel 200 mg/m²

karboplatina AUC 6

Opakování á 3 týdny, 2-4 cykly, po 2. cyklu restaging

Režimy pro adjuvantní chemoterapii (obvykle 4-6 cyklů):

CBDCA - paklitaxel

Den 1

paclitaxel 175 mg/m²

karboplatina AUC 5

Opakování á 3 týdny

CBDCA – vinorelbin

Den 1

karboplatina AUC 5 iv

D1+8

vinorelbin 60 mg/m² p.o., eskalace dávky vinorelbinu na 80mg/m² od 2.cyklu (vinorelbin event. možno podat iv D1+8 25mg/m²)

Opakování á 3 týdny

cisplatina – vinorelbin

Den 1

cisplatina 75mg/m²

D1+8

vinorelbin 80 mg/m² p.o. (vinorelbin event. možno podat iv D 1+8 25mg/m²)

Opakování á 3 týdny

Režimy pro konkomitantní chemoradioterapii:

cDDP-etoposid + RT od D1

cisplatina 50mg/m² den 1, 8, 29, 36

etoposid 50mg/m² den 1-5 a den 29-33 (po 4 týdnech)

cDDP-vinorelbin+ RT od D1

cisplatina 60-70mg/m² den 1 a den 22

vinorelbin 25mg/m² den 1 a 8 a den 22 a 29 (po 3 týdnech)

Vinorelbin p.o. v monoterapii

vinorelbin 20 - 30mg 1 tbl denně v každý den radioterapie (vynechání víkendů!)

Další možné režimy pro konkomitativní podání:

CBDCA AUC 5 + vinorelbin 25mg/m² (po 3 týdnech),

Cisplatina 75mg/m² + pemetrexed 500mg/m² (po 3 týdnech)

CBDCA AUC 2 1xtýdně + paklitaxel 45-50mg/m² 1xtýdně (weekly)+ RT od D1

Imunoterapie po ukončení radikální chemoradioterapie:

Durvalumab 10mg/kg (á 2 týdny) po dobu 12 měsíců (není prozatím stanovena úhrada ZP)

Systémová terapie s paliativním záměrem:

1. linie paliativní léčby

A) dlaždicobuněčný karcinom

- 1) cytostatikum třetí generace + platinový derivát, nemocní s kontrindikací cisplatinu monoterapie, nebo kombinace karboplatinu s cytostatikem III. generace
- 2) imunoterapie pembrolizumab (200 mg á 3 týdny nebo 400 mg á 6 týdnů) při pozitivitě PD-L1 $\geq 50\%$
- 3) imunoterapie pembrolizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem při pozitivitě PD-L1 1-49% (není prozatím stanovena úhrada ZP)

B) adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a blíže nespecifikovaný NSCLC

1) pozitivní aktivační mutace EGFR

Gefitinib 250 mg /den p.o. do progresu onemocnění
nebo

Erlotinib 150 mg / den p.o. do progresu onemocnění
nebo

Afatinib 40 mg / den p.o.

U nemocných s prokázanou delecí na exonu 19 by měl být na prvním místě zvažován afatinib.

Osimertinib 80 mg / den p.o. (není prozatím stanovena úhrada ZP)

2) pozitivním průkaz mutace EML4-ALK

Crizotinib 250 mg 2 x denně p.o. do progresse onemocnění

Alektinib 600 mg 2 x denně p.o. do progresse onemocnění

3) pozitivním průkaz mutace ROS1

Crizotinib 250 mg 2 x denně p.o. do progresse onemocnění (není prozatím stanovena úhrada ZP)

4) imunoterapie pembrolizumab (200 mg á 3 týdny nebo 400 mg á 6 týdnů) při pozitivitě PD-L1 \geq 50 % a současné negativitě EGFR a ALK

5) imunoterapie pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou

při pozitivitě PD-L1 1- 49 % a současně negativitě EGFR a ALK (není prozatím stanovena úhrada ZP)

6) u EGFR negativních pacientů možno indikovat chemoterapii pemetrexed + cisplatina, u nemocných s kontraindikací cisplatiny monoterapii, nebo kombinaci karboplatiny s cytostatikem III. generace. U pacientů bez hemoptýzy stupně 2, bez terapeutické antikoagulace možno zvážit podání **bevacizumabu + dvojkombinaci cytostatika III. generace** s platinovým derivátem

7) pozitivní průkaz mutace BRAF

Dabrafenib 150 mg 2 x denně p.o. v kombinaci s **trametinibem** 2 mg 1 x denně p.o. do progresse onemocnění (není prozatím stanovena úhrada ZP)

8) pozitivní průkaz fuzního genu NTRK

Larotreklinib 100 mg 2 x denně p.o. do progresse onemocnění (není prozatím stanovena úhrada ZP)

Režimy 1. linie paliativní chemoterapie

cDDP – vinorelbin i.v.

Den 1

vinorelbin 25 mg /m² i.v.

cisplatina 75 mg /m² i.v.

Den 8

vinorelbin 25 mg /m² i.v.

Opakování á 3 týdny

CBDCA – vinorelbin i.v.

Den 1

vinorelbin 25 mg /m² i.v.

karboplatina AUC 5

Den 8

vinorelbin 25 mg /m² i.v.

Opakování á 3 týdny

Docetaxel + platinový derivát

Den 1

docetaxel 75 mg /m² i.v.

cisplatina 75 mg /m² i.v. nebo karboplatina AUC 5

Opakování á 3 týdny

Gemcitabin+platinový derivát

Den 1

gemcitabin 1250 mg /m² i.v.

cisplatina 75 mg /m² i.v. nebo karboplatina AUC 5

Den 8

gemcitabin 1250 mg /m² i.v.

Opakování á 3 týdny

cDDP – pemetrexed

Den 1

pemetrexed 500 mg /m² i.v.

cisplatina 75 mg /m² i.v.

Opakování á 3 týdny

CBDCA – paklitaxel - bevacizumab

Den 1

paclitaxel 175-200 mg/m²

karboplatina AUC 5-6

bevacizumab 7,5mg/kg

Opakování á 3 týdny

Udržovací léčba /léčba u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem, v dobrém stavu po podání 4 cyklu 1 linie chemoterapie s bevacizumabem nebo pemetrexedem a s regresí nádoru nebo stable disease/.

pemetrexed 500mg/m² i.v. D1 a 3 týdny do progresu

bevacizumab 7,5mg/m² i.v. D1 a 3 týdny do progresu

erlotinib 150mg p.o. D1 denně do progresu /není pro udržovací léčbu stanovená úhrada ZP/

2. linie paliativní systémové léčby

erlotinib 150mg p.o. denně když došlo k selhání předchozí 1 linie chemoterapie

docetaxel 75mg/m² i.v. D1 a 3 týdny

pemetrexed 500mg/m² i.v. D1 a 3 týdny u adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu

crizotinib 250mg 2x denně p.o. až do progresu nebo toxicity u EML4-ALK mutace

ceritinib 450 mg denně p.o. u pacientů po selhání crizotinibu s podáváním až do progresu nebo toxicity u EML4-ALK mutace

alektinib 600 mg 2x denně p.o. až do progresu u EML4-ALK pozitivních po selhání terapie crizotinibem

imunoterapie

- monoterapie **nivolumab** 240mg á 2 týdny (všechny typy NSCLC, nesmí být prokázána pozitivita EGFR a ALK)

- monoterapie **pembrolizumab** (200 mg á 3 týdny nebo 400 mg á 6 týdnů) při pozitivitě PD-L1 $\geq 1\%$,
pacienti s EGFR či ALK pozitivitou musí být předlčeni cílenou terapií (prozatím není stanovena úhrada ZP)

- monoterapie **atezolizumab** (840 mg á 2 týdny nebo 1680 mg á 4 týdny),
pacienti s EGFR či ALK pozitivitou musí být předlčeni cílenou terapií (úhrada ZP stanovena prozatím pouze pro EGFR a ALK negativní pacienty)

osimertinib 80 mg denně p.o. až do progresu u EGFR pozitivních pacientů po selhání léčby TK inhibitoru 1.linie a současně v případě přítomnosti rezistentní mutace T790M

3. linie paliativní systémové léčby

erlotinib 150mg p.o. denně do progresu, pokud nebyl podán dříve

crizotinib 250mg 2x denně p.o. až do progresu nebo toxicity u EML4-ALK mutace pokud nebyl podán v 2 linii

alektinib 600 mg 2x denně p.o. až do progresu u EML4-ALK pozitivních po selhání terapie crizotinibem

lorlatinib 100 mg 1x denně p.o. až do progresu u EML4-ALK pozitivních po selhání terapie alektinibem nebo ceritinibem, nebo u pacientů předlčeny crizotinibem a nejméně jedním dalším ALK inhibítorem (prozatím není stanovena úhrada ZP)

VI. Aplikace radioterapie

Cílové objemy pro 3D CRT nebo IMRT

V případě *radikální (chemo-)radioterapie i předoperační chemoradioterapie* platí pro určování cílových objemů stejná pravidla:

GTV (nádorový objem) - je určen rozsahem tumoru s postiženými lymfatickými uzlinami. Pro definici GTV je preferováno využití PET/CT.

CTV (klinický cílový objem) je tvořen objemem GTV a části okolních orgánů a tkání s možným mikroskopickým šířením (obvyklý lem od okraje nádoru 6-8 mm).

ITV (interní cílový objem) je objem, zahrnující pohyb CTV během dýchacího cyklu. Pro přesnou definici ITV preferujeme využití 4DCT.

PTV (plánovací cílový objem) zahrnuje ITV s lemem pro nepřesnost nastavení (set up margin), který činí obvykle 5-10 mm při použití OBI. Při použití techniky respiratory gating PTV zahrnuje CTV v příslušné fázi dechového cyklu (obvykle výdech) s lemem pro nepřesnost nastavení, který činí obvykle 5 mm při použití OBI. Při předpokládané vyšší nepřesnosti nastavení je lem adekvátně zvětšen.

Pooperační radioterapie pro pN2 postižení

GTV se nestanovuje.

CTV zahrnuje mediastinální uzliny s rizikem subklinického postižení stejné skupiny, nebo sousedících oblastí lymfatických uzlin, které byly postižené

PTV zahrnuje CTV s lemem 5-10 mm (pohyb CTV během dýchacích cyklu je malý)

Při R1 boost na reziduum.

Pooperační radioterapie po R1 a R2 resekci

Po R1 resekci: GTV se nestanovuje

Po R2 resekci: GTV zahrnuje reziduální nádorové postižení

CTV: případné GTV s lemem 10 mm a oblasti s rizikem subklinického postižení

ITV a PTV odpovídá definici těchto objemů při kurativní radioterapii.

Radikální radioterapie po chemoterapii

GTV T (tumor po chemoterapii) + GTV N (postižené uzliny před chemoterapií)

CTV – GTV T + GTV N + 5-8 mm

PTV CTV + 5–10 mm

Paliativní radioterapie

Objemy pro plánování paliativní radioterapie se určují individuálně, podle rozsahu nádorového postižení, lokality indikované k paliativnímu ozáření a celkového stavu nemocného.

Cílové objemy pro stereotaktickou ablativní radioterapii

GTV – určen rozsahem tumoru

CTV – zahrnuje GTV s lemem 10 mm

ITV – zahrnuje pohyb CTV během dýchacího cyklu. Pro definici ITV je využíváno 4DCT.

PTV – zahrnuje ITV s lemem 5 mm nebo v případě použití respiratory gatingu CTV s lemem 5 mm.

Frakcionace a dávka záření

Standardní předepsaná dávka při použití kurativní radioterapie nebo konkomitantní chemoradioterapie je 55Gy/20 fr. (2,75 Gy na frakci) ve 4 týdnech nebo 60-70 Gy/30-35 fr (2 Gy na frakci) na 6-7 týdnech. Aplikace vyšších dávek dosud neprokázaly zlepšení léčebných výsledků.

V případě předoperační radioterapie je předepisována dávka 45-54 Gy v 5 týdnech (dávka 1,8-2 Gy na frakci)

V případě pooperační radioterapie pro pN2 onemocnění je předepisována dávka 50-54 Gy (1,8-2 Gy na frakci) v 5-6 týdnech, pro R1 resekci 54 – 60 Gy (1,8-2 Gy na frakci) a pro R2 resekci 60-70 Gy (2 Gy na frakci) v 6-7 týdnech.

V případě stereotaktické ablativní radioterapie je využívána frakcionace 50 Gy v 5 fr (10 Gy na frakci) v 1 týdně.

Dávky pro paliativní zevní radioterapii jsou individuální, řídí se rozsahem tumoru a celkovým stavem nemocného. Jsou využívána hypofrakcionační kontrahovaná schémata:

10 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, nebo režim 13 x 3 Gy

Kritické orgány

Při normofrakcionaci:

- mícha: $D_{max} \leq 45$ Gy
- srdce: $1/3$ srdce < 50 Gy s maximálním možným šetřením levé komory ($V_{25} < 10$ %), $D_{mean} < 26$ Gy, $V_{40} < 80$ %, $V_{45} < 60$ %, $V_{60} < 30$ %
- plíce: $V_{18} < 35$ % v součtovém histogramu obou plic, $V_5 < 60$ % v součtovém histogramu obou plic, $D_{mean} \leq 15-18$ Gy, při FEV 1 pod 46 %, $V_{15} < 30$ %
- jícen: $D_{mean} < 34$ Gy, $D_{max} < 105$ %, $V_{35} < 50$ %, $V_{50} < 40$ %, $V_{60} < 30$ %, $V_{70} < 20$ %
- brachiální plexus: $D_{max} < 66$ Gy

Při hypofrakcionaci (55 Gy v 20 fr.):

- mícha: $D_{max} \leq 43$ Gy
- srdce: $1/3$ srdce < 40 Gy s maximálním možným šetřením levé komory, ($V_{25} < 10$ %), $D_{mean} < 35$ Gy, $V_{40} < 80$ %, $V_{45} < 60$ %, $V_{60} < 30$ %
- plíce: $V_{15} < 35$ % v součtovém histogramu obou plic, $V_5 < 60$ % v součtovém histogramu obou plic, $D_{mean} \leq 15-18$ Gy, při FEV 1 pod 46 %, $V_{15} < 30$ %
- jícen: $D_{mean} < 34$ Gy, $D_{max} < 105$ % předepsané dávky na PTV
- brachiální plexus: $D_{max} < 55$ Gy

Při stereotaktické radioterapii v 5 frakcích:

- mícha: $D_{max} \leq 30$ Gy
- srdce, jícn, velké cévy, trachea: 105 % předepsané dávky na PTV
- brachiální plexus 32 Gy
- kůže: $D_{max} < 32$ Gy

Poloha nemocného a plánovací CT

- Standardní polohou je supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou použití fixační pomůcky („wingboard“), standardem je využití 4DCT a/nebo PET CT.

Techniky

- Možnost použití techniky 3D-CRT , IMRT , gating

Brachyterapie

- Intraluminální brachyterapie je využívána v rámci paliativního řešení maligních stenóz bronchu
- Dávka na jednotlivou frakci je 7,0-7,5 Gy v 10 mm od osy zářiče. Obvykle jsou aplikovány 3 frakce v intervalu 1 týden.
- Ozařovaná oblast a aktivní délka je definována na základě informace pneumologa, provádějícího bronchoskopii se zavedením aplikačního katetru a snímkování na C rameni po zavedení aplikátoru do bronchu.

VII. Sledování po léčbě při remisi onemocnění

Ambulantní návštěvy:

- do 2 let á 3-4 měsíce
- 3.- 5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

- RTG plic á 3-6 měsíců do 2 let, pokud nebylo indikováno CT hrudníku
- CT hrudníku (ev. CT trupu) á 6-12 měsíců do 5 let

Další zobrazující vyšetření se provádí individuálně dle klinických příznaků a zvážení lékaře

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv1–iv21
- Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up nn Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-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>