

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1. 1. 2023
	Počet stran:	12
	Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze:	2023.1
Komplexní léčba nemalobuněčných karcinomů plic		
Schválili:		
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	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Plicní klinika		
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Vladimír 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 prodloužení. 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 stágingu 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 T1m	karcinom in situ: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae Nádor menší než 0,5 cm – minimálně invazivní adenokarcinom
T1 T1a T1b T1c	Nádor 3 cm nebo méně v největším rozměru, obklopený plíci nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopických známek postižení proximálněji od lobárního bronchu (tj. ne v hlavním bronchu) T1a Nádor do 1cm 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 T2a T2b	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 4vcm, 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

Obligatorní 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 (EUS-B) 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:

Varianty 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 resekcích automaticky u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS), pokud již dříve nebylo vyšetřeno z malého vzorku.

- 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 nevylučuje 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 resekátech nebo u jiných histologických typů je testován na vyžádání onkologem.

ROS1

- Standardní 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.

Exprese PD-L1

- Exprese 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 – exprese PD-L1 zastižena v < 1 % nádorových buněk“.
 - „Pozitivní – exprese 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)

KRAS

- Vyšetření mutace genu KRAS p.G12C na vyžádání onkologem (vhodné vyšetřit v případech negativity rutinně vyšetřovaných prediktivních markerů)

MET

- Vyšetření skipping mutace exonu 14 v genu MET na vyžádání onkologem (vhodné vyšetřit v případech negativity rutinně vyšetřovaných prediktivních markerů)

RET

- Vyšetření fúzí genu RET na vyžádání onkologem (vhodné vyšetřit v případech negativity rutinně vyšetřovaných prediktivních markerů)

Mezi další potenciální prediktivní markery dále patří vyšetření alterací genů **PIK3CA**, **FGFR1, 2, 3, DDR2** nebo mutace genu **ERBB2 (HER2)**.

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 koronarografii)

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, tak je po konkomitantní chemoradioterapii indikována udržovací terapie durvalumab (u pacientů s PD-L1 na $\geq 1\%$). U pacientů po sekvenční chemoradioterapii je nutno žádat do 4 týdnů po předchozím provedení CT, kde nesmí být progresse ZP o schválení durvalumabu.
 - 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 terapie
 - Po operaci u stádia II, III, u stádia IB je možné zvážit podání v případě rizikových faktorů jako je velikost nádoru nad 4 cm, angioinvaze, grade 3
 - U pacientů po radikální operaci ve stadiu IB-IIIa, jejichž nádory mají delecí exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) je indikováno (po 4 cyklech adjuvantní chemoterapie nebo eventuálně ihned dle zvážení lékaře) podávání TK inhibitoru osimertinib maximálně po dobu 3 let
 - U pacientů po radikální operaci ve stadiu IB-IIIa, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových a absolvovali adjuvantní chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK lze indikovat adjuvantní imunoterapie atezolizumab (prozatím není stanovena úhrada ZP).

- Pooperační radioterapie
 - Lze zvážit po kontrolním PET/CT u nádorů klinického stádia I-IIIa, indikovaných k operaci, pokud je prokázáno pN2 onemocnění, ale až po adjuvantní chemoterapii.
 - V případě pozitivních resekcí 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 terapie (chemoterapie, event. osimertinib nebo imunoterapie, u imunoterapie není stanovena úhrada ZP)
- Při kontraindikaci operace radikální RT + adjuvantní chemoterapie (stupeň doporučení 2B)

Stádium II

- Primární operační výkon (RO) + adjuvantní terapie (chemoterapie, event. osimertinib nebo imunoterapie, u imunoterapie není stanovena úhrada ZP)
- Při kontraindikaci operace radikální chemoradioterapie

Poznámka: u R1, R2 zvážit reresekci, pokud není možná, tak indikovat CHRT (konkomitantní nebo sekvenční).

Stádium IIIA (potencionálně operabilní)

- Primární resekce + adjuvantní terapie (chemoterapie, event. osimertinib nebo imunoterapie, u imunoterapie není stanovena úhrada ZP) 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 konkomitantní chemoradioterapie
- Při primární kontraindikaci operačního řešení
 - radikální chemoradioterapie sekvenční nebo konkomitantní, po konkomitantní chemoradioterapii k zvážení udržovací imunoterapie durvalumab
 - při kontraindikaci CHT – radikální radioterapie

Stádium III B-C

- 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
- Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk a u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny. Léčba se doporučuje do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců.
- Při rozsáhlém nádorovém postižení, pokud by primární konkomitantní 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
- U pacientů, kteří nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, mají nádor exprimující PD-L1 (u ≥ 50 % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1 lze indikovat imunoterapii celiplimab, není stanovena úhrada ZP

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

Režim pro adjuvantní cílenou léčbu při pozitivitě EGFR (delece 19, mutace v exonu 21):

Osimertinib tbl.

Osimertinib 80 mg / den p.o. (léčba hrazena maximálně 3 roky)

Režim pro adjuvantní imunoterapii (s expresí PD-L1 na ≥ 50 %):

Atezolizumab

Atezolizumab 1200 mg iv á 3 týdny (není stanovena úhrada ZP)

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 konkomitantní 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

Durvalumab 10mg/kg (á 2 týdny) po dobu 12 měsíců, nebo 1500 mg (á 4 týdny) po dobu 12 měsíců. U sekvenční léčby není stanovena úhrada ZP.

Samostatná imunoterapie u pacientů nevhodných k definitivní chemoradioterapii (s expresí PD-L1 na ≥ 50 % a negat. EGFR, ALK, ROS1):

Cemiplimab

Cemiplimab 350 mg iv á 3 týdny, není 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 karboplatiny s cytostatikem III. generace
- 2) Pro nemocné nevhodné pro léčbu platinovou chemoterapií (kreatininová clearance <60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II-III, ztráta sluchu > G2, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) lze zvážit perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny.
- 3) Imunoterapie monoterapie **pembrolizumab** (200 mg á 3 týdny nebo 400 mg á 6 týdnů) při pozitivitě PD-L1 $\geq 50\%$.

U pacientů s PD-L1 $\geq 50\%$ lze jako alternativu v monoterapii indikovat atezolizumab (1200 mg á 3 týdny) nebo cemiplimab (350 mg á 3 týdny), cemiplimab nemá stanovenou úhradu ZP.
- 4) imunoterapie **pembrolizumab** v kombinaci s **karboplatinou a paklitaxelem** nebo **nab-paklitaxelem** při pozitivitě PD-L1 0 - 49 %.
- 5) **Nivolumab** v kombinaci s **ipilimumabem** a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK a při pozitivitě PD-L1 0–49 %.

B) adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a blíže nespecifikovaný NSCLC

1) pozitivní aktivační mutace EGFR

Osimertinib 80 mg / den p.o. do progresu onemocnění

nebo

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.

Dále je možné indikovat u nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR kombinaci **erlotinibu a bevacizumabu** nebo použití **dacomitinibu** (obě léčebné možnosti nemají k 1. 6. 2021 stanovenou úhradu).

2) pozitivním průkaz mutace EML4-ALK

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

Brigatinib počáteční dávka 90 mg 1x denně po dobu 7 dní, poté 180 mg 1x denně do progresu onemocnění

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

Ceritinib 450 mg 1 x denně p.o. do progresu onemocnění (není stanovena úhrada ZP)

3) pozitivním průkaz mutace ROS1

Entrectinib 600 mg 1 x denně p.o. do progresu onemocnění

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

4) pozitivní průkaz mutace BRAF

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

5) pozitivní průkaz fuzního genu NTRK

Larotrectinib 100 mg 2 x denně p.o. do progresu onemocnění (není stanovena úhrada ze ZP)

Entrectinib 600 mg 1 x denně p.o. do progresu onemocnění (není stanovena úhrada ze ZP)

6) pacienti s prokázanou s prokázanou fúzí genu RET (rearranged during transfection).

Pralsetinib 400 mg 1 x denně p.o. do progresu - je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou fúzí genu RET (rearranged during transfection). Není stanovena úhrada ZP.

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

Poznámka: U pacientů s PD-L1 \geq 50 % lze jako alternativu v monoterapii indikovat atezolizumab (1200 mg á 3 týdny) nebo celiplimab (350 mg á 3 týdny), celiplimab nemá stanovenou úhradu ZP.

7) imunoterapie pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je hrazen nezávisle na expresi PD-L1, nadále platí nutnost negativity EGFR a ALK.

8) Atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou

je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC s EGFR s ALK negativitou, není stanovena úhrada ZP.

9) Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny

k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK a při pozitivitě PD-L1 0–49 %.

- 10) u EGFR a ALK negativních pacientů možno indikovat chemoterapii pemetrexed + cisplatina, u nemocných s kontraindikací cisplatinu 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

Pro nemocné nevhodné pro léčbu chemoterapií na bázi platiny (kreatinová clearance <60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II-III, ztráta sluchu >G2, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny. Léčba se podává do progresu onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

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 stanovena úhrada ze ZP)

2. a 3. linie paliativní systémové léčby

A) dlaždicobuněčný karcinom

1) **docetaxel** 75mg/m² i.v. D1 a 3 týdny

2) **erlotinib** 150mg p.o. denně, když došlo k selhání předchozí linie chemoterapie

3) **Afatinib** 40 mg p.o. denně je hrazen u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic, v případě selhání předchozí chemoterapeutické léčby, a to pouze v případech, kdy nelze použít jinou než podpůrnou péči, za kumulativního splnění následujících podmínek: a) nelze podat další linii chemoterapie b) nelze podat imunoterapii.

4) imunoterapie pokud nebyla podána v 1.linii léčby:

- 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 ≥ 1 %,
pacienti s EGFR či ALK pozitivitou musí být předlčeni cílenou terapií
(není stanovena úhrada ze ZP)
- monoterapie **atezolizumab** (1200 mg á 3 týdny),
pacienti s EGFR či ALK pozitivitou musí být předlčeni cílenou terapií
(úhrada ZP stanovena prozatím pouze pro EGFR a ALK negativní pacienty)

B) adenokarcinom, velkobuněčný karcinom a blíže nespecifikovaný NSCLC

1) pacienti s prokázanou EGFR pozitivitou

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

U pacientů, kteří mají diagnostikovanou rezistentní mutaci EGFR (inzerce exonu 20) lze po selhání léčby na bázi platiny indikovat **amivantamab**, není stanovena úhrada ZP.

Při selhání TK inhibitorů zvážít imunoterapii, není stanovena úhrada ZP.

2) pacienti s prokázanou ALK pozitivitou

crizotinib 250mg 2x denně p.o. až do progresu nebo toxicity u EML4-ALK mutace, pokud nebyl podán v 1.linii léčby

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

lorlatinib 100 mg 1x denně p.o. až do progresu u EML4-ALK pozitivních po selhání terapie alektinibem nebo ceritinibem, nebo u pacientů předlčeniých crizotinibem a nejméně jedním dalším ALK inhibítorem

brigatinib u EML4-ALK pozitivních počáteční dávka 90 mg 1x denně po dobu 7 dní, poté 180 mg 1x denně do progresu onemocnění u pacientů po selhání crizotinibu

Při selhání ALK inhibitorů zvážít imunoterapii, není stanovena úhrada ZP.

3) pacienti s prokázanou skipping mutací exonu 14 genu MET

tepotinib 450 mg 1 x denně p.o. až do progresu - je indikován u pacientů s prokázanou skipping mutací exonu 14 (METex14) genu pro faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií na bázi platiny. Není stanovena úhrada ZP.

capmatinib 400 mg 2 x denně p.o. až do progresu - je indikován u pacientů s prokázanou skipping mutací exonu 14 (METex14) genu pro faktor mezenchymálně-epiteliálního přechodu, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií na bázi platiny. Není stanovena úhrada ZP.

4) Pacienti s prokázanou mutací KRAS G12C

Sotorasib 960 mg 1 x denně p.o. do progresu – indikován u pacientů s prokázanou mutací KRAS G12C, u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby. Není stanovena úhrada ZP.

5) Pacienti s prokázanou aberací ROS1, NTRK, BRAF, RET - pokud nebyla cílená léčba podána v 1. linii (konkrétní medikace viz. 1.linie léčby včetně úhradových kritérií), tak zvážit její podání ve vyšších liniích.

6) Systémová terapie nezávisle na zjištěné aberaci

docetaxel 75mg/m² i.v. D1 a 3 týdny

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

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

Docetaxel u adenokarcinomu, lze podávat společně s **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). Dále je v kombinaci s docetaxelem indikován **ramucirumab** k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění. Preparáty nintedanib a ramucirumab nemají stanovenou úhradu ZP.

7) imunoterapie, pokud nebyla podána v 1.linii léčby

- 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 předlčení cílenou terapií

(není stanovena úhrada ze ZP)

- monoterapie **atezolizumab** (1200 mg á 3 týdny),

pacienti s EGFR či ALK pozitivitou musí být předlčeni cílenou terapií

(úhrada ZP stanovena prozatím pouze pro EGFR a ALK negativní pacienty)

- **atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou**

může být indikován u pacientů s pozitivním EGFR nebo ALK NSCLC po selhání vhodných možností cílené léčby (není stanovena úhrada ze 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 retrospektivního 4DCT, even. prospektivního.

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

ITV – kompenzace pohybu tumoru zajištěno plánováním 4DCT

PTV – zahrnuje GTV s lemem 3-5 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 frakcionace 50-55 Gy v 5 fr (10-11 Gy na frakci) v 1 týdnu.

Dávky pro paliativní zevní radioterapii jsou individuální, řídí se rozsahem tumoru a celkovým stavem nemocného. Jsou využívána hypofrakcionační kontrahovaná schémata 10-13 x 3 Gy nebo 5 x 4 Gy, nebo normofrakcionace 20 x 2 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, ($V_{25} < 10\%$), $D_{\text{mean}} < 35$ 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, $D_{\text{mean}} \leq 15-18$ Gy, při FEV 1 pod 46 %, $V_{15} < 30\%$
- jícen: $D_{\text{mean}} < 34$ Gy, $D_{\text{max}} < 105\%$ předepsané dávky na PTV
- brachiální plexus: $D_{\text{max}} < 55$ Gy

Při stereotaktické radioterapii v 5 frakcích:

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

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

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>