

# NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC

## C34

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 01

Počet stran: 26

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p.o.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	1 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

## Obsah

1.	Diagnostika .....	3
2.	TNM klasifikace (8. verze) .....	4
3.	Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2019) .....	6
4.	Strategie léčby podle stádií (podle Modrá kniha 2023) .....	6
5.	Modality léčby .....	18
6.	Dispenzarizace .....	22
7.	Plicní segmenty .....	24
8.	Lymfatické skupiny mezihrudí .....	25

## 1. DIAGNOSTIKA

### Obligatorní vyšetření (staging):

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- RTG snímek plic a srdce PA + bočný
- bronchoskopie s odběrem materiálu
- cytologické/histologické vyšetření (u adenokarcinomů včetně vyšetření EGFR, ALK a ROS1 mutace) včetně stanovení PD-L1 s přesným popisem lokalizace nálezu
- CT hrudníku, CT nadledvin, UZ/CT břicha
- KO, mineralogram, urea, kreatinin, jaterní testy + LD, glykémie
- funkční vyšetření plic, kardiologické vyšetření
- scintigrafie skeletu
- PET/CT (možno také při kurativní RT k plánování)
- CT/MRI mozku při klinickém podezření na přítomnost mozkových metastáz

### Fakultativní vyšetření:

- mediastinoskopie
- thorakoskopie
- transparietální plicní biopsie
- biopsie tumoru pod CT kontrolou (při negativním endobronchiálním nálezu)
- tekutá biopsie (při nemožnosti získání vzorku klasickou biopsií)
- endobronchiální UZV (EBUS) s biopsií LU (při mediastinální lymfadenopatii)
- vyšetření molekulárního markeru BRAFV600E na vyžádání

U pacientů s PS  $\geq 3$ , vysokého věku, závažných komorbidit či poklesu hmotnosti o  $>20\%$  za 6 měsíců je třeba zvážit přínos dalšího vyšetřování.

## 2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Regionálními uzlinami jsou intrathorakální uzliny (mediastinální, hilové, lobární, interlobární, segmentální a subsegmentální), skalenové a nadklíčkové.

### Klinická TNM klasifikace:

<b>Tis</b>	neinvazivní nádor
<b>Tx</b>	jen pozitivní cytologie sputa nebo bronchiálního výplachu, nelze rentgenologicky prokázat
<b>T1</b>	nádor o průměru <3cm, obklopený plicní nebo viscerální pleurou, bez bronchoskopického šíření na hlavní bronchus
	T1mi minimálně invazivní adenokarcinom*
	<b>T1a tumor &lt;1 cm</b>
	T1b tumor >1 a <2 cm
	T1c tumor >2 cm a <3 cm
<b>T2</b>	nádor o průměru >3 cm a <5 cm nebo tumor: - postihuje hlavní bronchus, ale ne karinu (vzdálenost není rozhodující) - postihuje viscerální pleuru - je spojen s atelektázou nebo obstrukční pneumonií, které se šíří do hilu a postihuje část nebo celou plíci.
	T2a tumor >3 cm a <4 cm
	T2b tumor >4 cm a <5 cm
<b>T3</b>	nádor >5 cm a <7 cm nebo přímo se šířící do následujících orgánů: parietální pleury, hrudní stěny, frenického nervu, parietálního perikardu, nebo přítomnost samostatného nádorového uzlu (uzlů) ve stejném laloku
<b>T4</b>	nádor >7 cm nebo jakékoliv velikosti, který se šíří do: bránice, mediastina, srdce, velkých cév, trachey, n.laryngeus recurrens, jícnu, kariny, těl obratlů, nebo samostatný nádorový uzel (uzly) v jiném stejnostranném laloku
<b>NX</b>	regionální uzliny nelze hodnotit
<b>N0</b>	v regionálních uzlinách nejsou metastázy
<b>N1</b>	postižení stejnostranných peribronchiálních a/nebo hilových uzlin a intrapulmonárních uzlin, vč. postižení přímým šířením
<b>N2</b>	postižení stejnostranných mediastinálních a/nebo subkarinálních uzlin
<b>N3</b>	postižené druhostranné mediastinální, druhostranné hilové, jakékoliv skalenické nebo nadklíčkové lymfatické uzliny
<b>MX</b>	vzdálené metastázy nelze hodnotit
<b>M0</b>	nepřítomny vzdálené metastázy
<b>M1</b>	vzdálené metastázy
	M1a samostatný nádorový uzel (uzly) v druhostranném laloku, uzly na pleuře nebo perikardu, maligní pleurální nebo perikardiální výpotek
	M1b jedna mimohrudní metastáza v jednom orgánu
	M1c mnohočetné mimohrudní metastázy v jednom nebo více orgánech

**Patologická TNM klasifikace:**

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

Histologické vyšetření vzorků z lymfadenektomie má zahrnovat 6 a více uzlin (3 z nich by měly být mediastinální).

**Rozdělení do stádií:**

<b>Stádium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stádium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stádium IA1</b>	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>Stádium IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>Stádium IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>Stádium IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stádium IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>Stádium IIB</b>	T1a,c,T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stádium IIIA</b>	T1a,c,T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stádium IIIB</b>	T1a,c,T2a,b	N3	M0
	T3,T4	N2	M0
<b>Stádium IIIC</b>	T3,T4	N3	M0
<b>Stádium IV</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
<b>Stádium IVA</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a, M1b
<b>Stádium IVC</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

### 3. HISTOLOGIE (DLE WHO KLASIFIKACE Z ROKU 2019)

- Spinocelulární karcinom – vyšetření PD-L1 exprese
- Adenokarcinom – vyšetření EGFR mutace, ALK translokace, PD-L1 exprese
- Velkobuněčný karcinom
- Adenoskvamózní karcinom
- Smíšený typ

#### Histopatologický grading (G1-G4)

GX	stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1	dobře diferencovaný
G2	středně diferencovaný
G3	nízce diferencovaný
G4	nediferencovaný

### 4. STRATEGIE LÉČBY PODLE STÁDIÍ (PODLE MODRÁ KNIHA 2023)

#### Léčba lokalizovaného onemocnění (stádium I, II a operabilní III. stádium)

Rozhodnutí o indikaci cílené léčby nebo imuno(chemo)terapie je bezpodmínečně závislé na histologické typizaci nádoru a následném stanovení prediktivních markerů na molekulární úrovni. Prediktivní testování v současné době zahrnuje reflexní testování dle platných algoritmů pro hodnocení mutačního stavu genu EGFR, chromozomálních translokací zasahujících gen ALK, ROS1 a imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1. Testování probíhá již v době stanovení diagnózy, bez ohledu na typ bioptického materiálu (u resekátu i malého bioptického vzorku probíhá automatické vyšetření prediktorů EGFR, ALK, ROS1, PD-L1 indikované patologem dle stejného algoritmu). Další metodou je komplexní molekulární testování pomocí NGS. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA a RNA, které je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC a nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování. Testování metodou NGS je prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy. (Podrobněji viz [www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf](http://www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf))

#### Stádium I (IA1 = T1a, IA2 = T1b, IA3 = T1c nebo IB = T2a, vše N0 M0)

U operabilních pacientů je indikována chirurgická léčba. Standardem je lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií, preferenčně videoasistované torakotomie (VATS) nebo roboticky asistované torakotomie (RATS). U malých periferních tumorů lze akceptovat systematický sampling nejméně 3 uzliných stanic dle ESTS. Torakotomický přístup je možný v případě nepříznivé anatomické lokalizace tumoru, při adhesích apod. U malých periferních nádorů ≤2 cm je doporučována segmentární resekce ev. multisegmentární resekce (dle lokalizace a charakteru tumoru) s lymfadenektomií. U vysoce rizikových pacientů lze provést klínovitou (neanatomickou) resekci, radikalita uvedeného výkonu je však zřejmě obdobná, jako je tomu v případě stereotaktické radioterapie.

V případě R1 nebo R2 resekce je preferována reresekce. Pokud není reresekce indikována, pak je indikována radioterapie. U inoperabilních pacientů (ve stadiu I a z indikace interních komorbidit, případně při odmítnutí chirurgické léčby) je indikována radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Adjuvantní chemoterapie není ve stadiu IA indikována.

Ve stadiu IB je možné zvážit podání adjuvantní chemoterapie v případě rizikových faktorů jako je angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX. Po úplné resekcí nádoru ve stadiu IB s průkazem delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) je indikován **osimertinib** v adjuvanci.

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

Operabilní: Ve stadiu IIA je podobně jako ve stadiu I indikována anatomické resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií nebo mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti resekce většího rozsahu je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie) před pneumonektomií. I v tomto případě je možné preferovat miniinvazivní přístupy. Stadium IIB T3N0M0 může zahrnovat resekcí hrudní stěny s její náhradou (včetně Pancoastova tumoru v hrotu), perikardu, ale může zahrnovat i VATS či RATS lobektomii v případě malého satelitního tumoru ve stejném laloku, jako je primární nádor.

V případě R1 nebo R2 resekce je indikována reresekce, pokud je kontraindikace reresekce, pak je indikována v případě IIA radioterapie, v případě IIB chemoradioterapie (ev. sekvenční chemoradioterapie).

Standardem je adjuvantní léčba chemoterapií, **imunoterapií** nebo cílená léčba **osimertinibem**. Ve výjimečných případech může být indikována neoadjuvantní chemoterapie.

EGFR mut NSCLC: **Osimertinib** je indikován po úplné resekcí nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě: **Atezolizumab** je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekcí a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie. Zásady chemoradioterapie jsou stejné jako u inoperabilního stadia III.

## **Stádium III (IIIA = T1-2N2, T3N1, T4N0-1 nebo IIIB = T3-T4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-T4N3, vše M0)**

### **Stádium III operabilní dle multidisciplinárního týmu**

Ve stadiu T1-3 N2, eventuálně ve stadiu T3N1 není-li multimodální postižení mediastinálních uzlin, je opět dle individuálního posouzení komisí možná chirurgická léčba v podobě anatomické resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti většího rozsahu resekce je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie, případně „double sleeve“, tj. resekce bronchu i plicní tepny) před pneumonektomií, která je ovšem u lokálně pokročilého nádoru někdy nezbytná. Ve většině případů je přístup torakotomický, v expertních rukách lze ale i velmi komplexní výkony provést miniinvazivně (VATS či RATS). Operabilní stadium T4N0-1 patří do rukou velmi zkušeného týmu hrudních chirurgů s kompletním zázemím (ECMO, trysková ventilace, špičková intenzivní péče). Jedná se v takovém případě o plicní resekce kombinované s resekcemi velkých cév s jejich náhradou, srdeční síně, resekce průdušnice, kariny (sleeve pneumonektomie), obratlových těl atd. Pacienti ve stadiu IIIb nejsou indikováni k chirurgické léčbě.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	7 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

Adjuvantní chemoterapie 4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině vždy (podle klinického stavu), adjuvantní **imunoterapie** podle PD-L1 exprese, adjuvantní **osimertinib** u nemocných s EGFR mutací, nebo:

předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie 3–4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině nebo: Předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným. Aplikuje se dávka 40–50 Gy/20–25 frakcí.

Pooperační radioterapie je indikována v případě R1(R2) resekce. Dle radikality operace se aplikují dávky 50–66 Gy/25–33 frakcí.

Při postižení mediastinálních uzlin (N2+) není pooperační radioterapie mediastina paušálně indikována na podkladě negativního výsledku studií (79, 80), kde nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití ani doby do progresu. Adjuvantní radioterapie může být individuálně zvažována při rizikových faktorech u N2+ jako jsou extrakapsulární extenze, víceetážové postižení, neadekvátní mediastinální lymfadenektomie nebo kontraindikace nebo intolerance adjuvantní systémové terapie.

EGFR mut NSCLC: **Osimertinib** je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě: **Atezolizumab** je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

### Stádium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

Konkomitantní chemoradioterapie (Tab. 1) (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo sekvenční chemoradioterapie (komorbidita) nebo paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo paliativní chemoterapie.

V případě konkomitantní radioterapie se standardně aplikuje v dávce 60–66 Gy/30–33 frakcí. Konkomitance by měla být zahájena ideálně s 1–2 cyklem CHT. V případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozáření 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

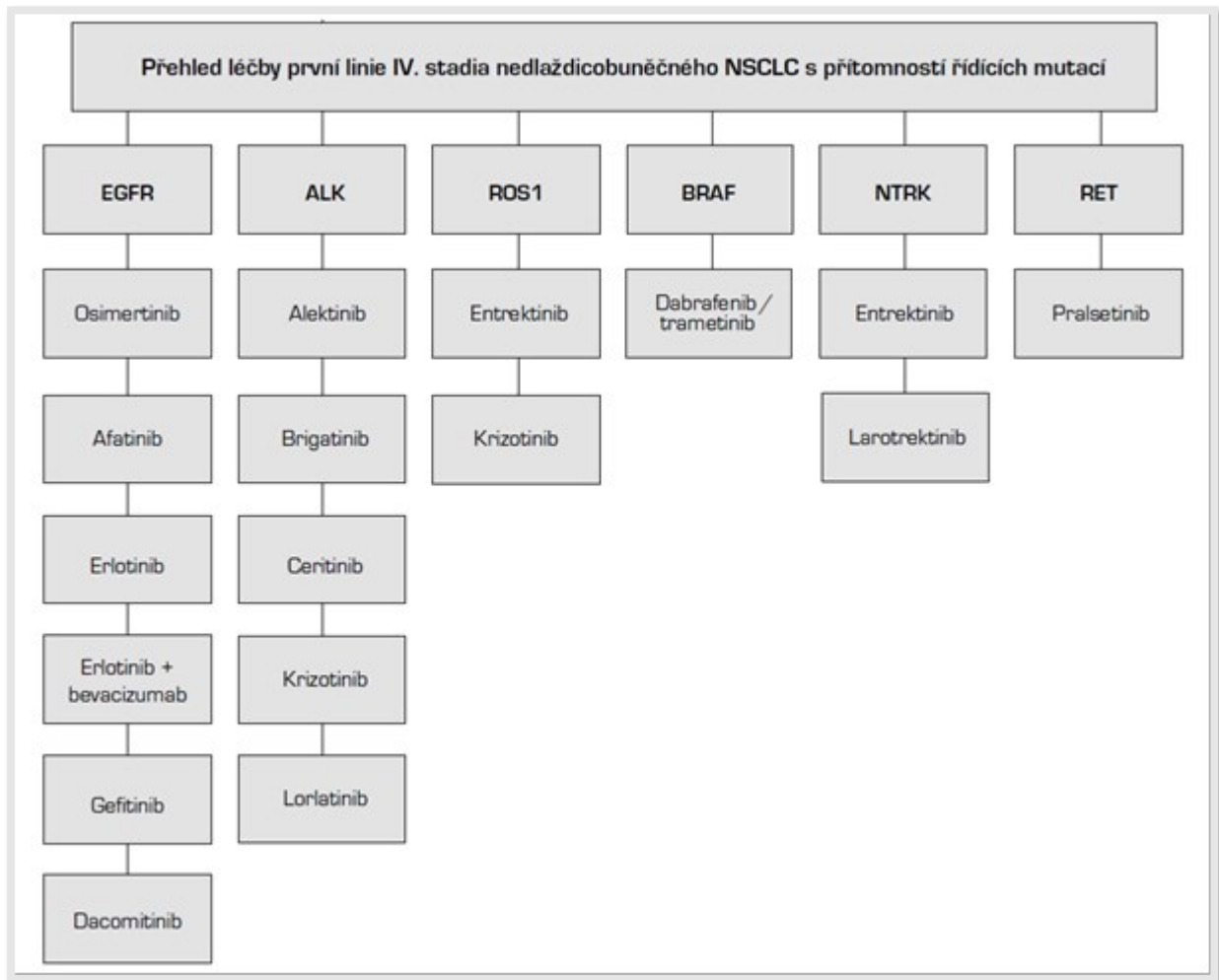
V případě samostatné (paliativní) nebo sekvenční radioterapie lze zvážit akcelerované režimy (např. 18–20×2,75 Gy, 20–22×2,5 Gy).

Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na  $\geq 1\%$  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.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	8 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025



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



**Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR**

**První linie léčby u pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR**

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány **inhibitory tyrozinkinázy EGFR**.

Osimertinib je indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a/nebo k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M.

Afatinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI.

Erlotinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR, anebo k převedení na **udržovací léčbu** pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a stabilizací nemoci po standardní chemoterapii první linie\*.

**Erlotinib v kombinaci s bevacizumabem** je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

Gefitinib v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR.

**Dacomitinib\*** je v monoterapii indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

*\*) K 1. 3. 2023 nebylo v České republice rozhodnuto o úhradě erlotinibu v udržovací léčbě, kombinaci erlotinibu +bevacizumabu a dacomitinibu.*

#### Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných NSCLC T790M pozitivita:

Osimertinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě EGFR TKI a byla u nich prokázána mutace T790M.

T790M negativita:

V případě T790M negativy zjištěnou rebiopsií nebo tekutou biopsií je indikována chemoterapie na bázi platiny nebo imuno(chemo)terapie.

**Ve třetí linii** léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (erlotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii. (Pozn: pro přesné znění úhradového indikačního omezení u afatinibu viz [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz))

#### Inzerce exon 20:

**Amivantamab\*** je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací inzercí v exonu 20 genu po selhání léčby na bázi platiny

Po selhání cílené léčby:

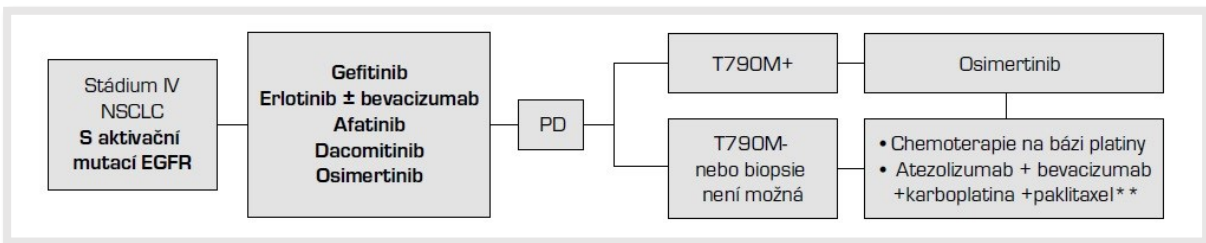
**Atezolizumab\*** (bez ohledu na míru exprese PD-L1) v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, může být u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC indikován po selhání vhodných možností cílené léčby.

**Pembrolizumab\*** v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1  $\geq 1\%$  a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčení cílenou terapií.

*\*K 1.3.2023 nebyla v ČR pro amivantamab po selhání systémové léčby stanovena úhrada.*

*\*K 1.3.2023 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab nebo pembrolizumab v monoterapii po selhání cílené léčby stanovena úhrada.*

*\*\*Kombinace atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel představuje efektivní léčbu alterací EGFR nebo ALK po selhání cílené léčby u pacientů s PS 0–1 a bez kontraindikací k imunoterapii.*



### Léčba pacientů s prokázanou translokací genu ALK

První linie léčby u pacientů s prokázanou translokací genu ALK

**Alektinib** je indikován v monoterapii jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK).

**Brigatinib** v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) kteří dříve nebyli léčeni inhibítorem ALK.

**Ceritinib\*** v monoterapii je indikován v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).

**Krizotinib** je v monoterapii indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)

**Lorlatinib\*** je v monoterapii indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibítorem ALK.

*\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.*

### Druhá a další linie léčby u ALK pozitivních NSCLC

#### Po progresi na chemoterapii:

**Krizotinib** je registrován pro léčbu nemocných již dříve (chemoterapií) léčených s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.

#### Po progresi na krizotinibu:

**Alektinib** je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí léčbě krizotinibem.

**Brigatinib** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří byli dříve léčeni krizotinibem.

**Ceritinib** je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.) dříve léčených krizotinibem.

**Lorlatinib** je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.

#### Po progresi na alektinibu nebo ceritinibu:

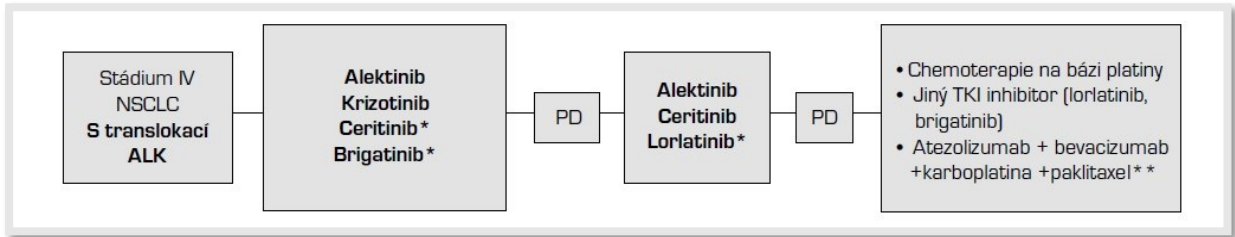
**Lorlatinib** je v monoterapii indikován a v současné době hrazen v režimu VILP k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibítorem tyrozinkináz (TKI) ALK.

1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib	Lorlatinib	
Brigatinib		
Ceritinib	Lorlatinib	
*Krizotinib	Alektinib	Lorlatinib
Krizotinib	Ceritinib	Lorlatinib
Krizotinib	Brigatinib	Lorlatinib
Lorlatinib*		

**Po selhání cílené léčby:**

**Atezolizumab\*** (bez ohledu na míru exprese PD-L1) v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, může být u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC indikován po selhání vhodných možností cílené léčby.

**Pembrolizumab\*** v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1  $\geq 1\%$  a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčeni cílenou terapií. Volba preparátu ve 2. a vyšší linii dle předchozí léčby.



\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab nebo pembrolizumab v monoterapii po selhání cílené léčby stanovena úhrada.

\*\*Kombinace atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel představuje efektivní léčbu alterací ALK po selhání cílené léčby u pacientů s PS 0-1 a bez kontraindikací k imunoterapii.

**Léčba pacientů s prokázanou translokací genu ROS1**

Entrectinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nenalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory ROS1.

**Krizotinib\*** v monoterapii je indikován jako léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nenalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).

\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro krizotinib v léčbě ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada.

**Léčba pacientů s prokázanou alterací genu BRAF**

**Dabrafenib\*** v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nenalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.

\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem v první linii léčby BRAFV600E pozitivních nádorů stanovena úhrada

**Léčba pacientů s prokázaným fúzním genem NTRK1,2,3**

**Entrectinib\*** je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastazující onemocnění nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, nebo kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory NTRK, a nebo kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby.

**Larotrectinib\*** je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen neurotrofního receptorové tyrosinkinázy (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.

\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro larotrectinib a entrectinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada.

## Léčba pacientů s prokázanou fúzí genu RET

**Pralsetinib\*** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou fúzí genu RET (rearranged during transfection) bez předchozí léčby inhibitory RET.

**Selperkatinib\*** je indikován v monoterapii k léčbě dospělých s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s pozitivitou RET fúze, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/ nebo chemoterapií založenou na platině.

*\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro pralsetinib a selperkatinib u pacientů s prokázanou RET fúzí stanovena úhrada.*

## Druhá a další linie léčby u pacientů s prokázanou mutací genu KRAS p.G12C

**Sotorasib\*** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

*\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro léčbu sotorasibem stanovena úhrada.*

## Druhá a další linie léčby u pacientů s prokázanou skipping mutací exonu 14 v genu MET

**Tepotinib\*** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací ME- Tex14 po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

**Kapmatinib\*** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací ME- Tex14 po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

*\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro léčbu tepotinibem a kapmatinibem stanovena úhrada.*

## Léčba pacientů bez průkazu řídicích mutací

Vzhledem k registraci a úhradě imunoterapeutických přípravků typu inhibitorů kontrolních bodů buňky (tzv. check-point inhibitorů), kdy některé indikace vyžadují potvrzení přítomnosti nebo určité výše exprese ligandu PD-L1, je doporučeno provádět reflexní testování této exprese u skvamózních i neskvamózních NSCLC.

## První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1

### První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1 u neskvamózního karcinomu

#### Imunomonoterapie u PD-L1 exprese $\geq 50\%$ :

**Pembrolizumab** je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS)  $\geq 50\%$ , a u nichž byly vy- loučeny aberace EGFR a ALK.

**Atezolizumab** v monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  nádorových buňkách (TC) nebo  $\geq 10\%$  na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

**Cemiplimab\*** v monoterapii je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (u  $\geq 50\%$  nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

#### Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:

**Atezolizumab\* v kombinaci** s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	13 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025



mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je v této kombinaci indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.

**Atezolizumab\*** v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK.

**Pembrolizumab** v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou je indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK.

**Nivolumab\*\*** je indikován 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.

**Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem\*\*\*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

*\*K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapií nebo atezolizumabu v kombinaci s chemoterapií +/- bevacizumab v první linii rozhodnuto.*

*\*\*Kombinace ipilimumab, nivolumab a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 0–49%.*

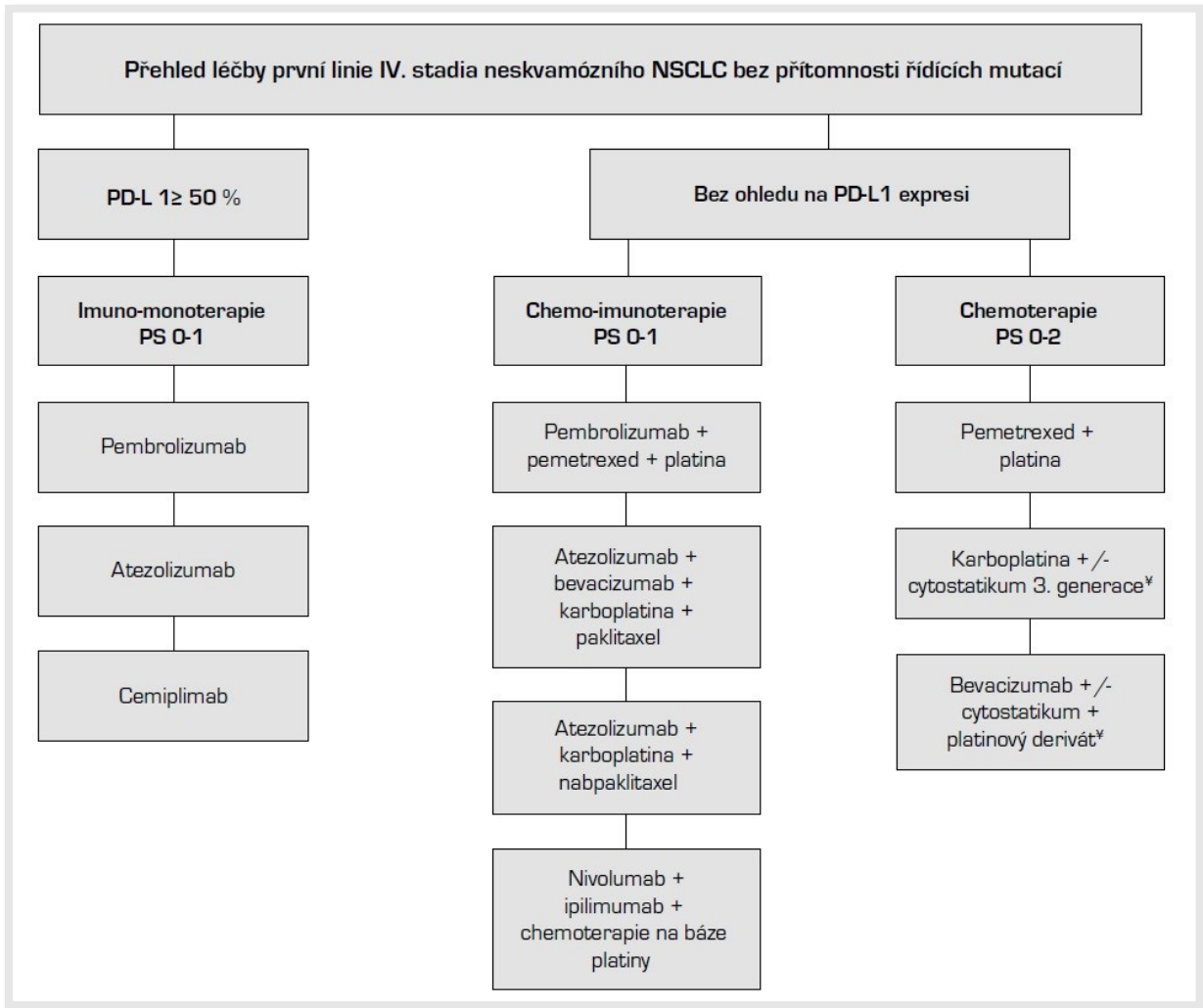
*\*\*\* K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.*

U nemocných s neskvamózním NSCLC bez aktivační mutace je pak dalším rozhodovacím kritériem nepřítomnost kontraindikace podávání bevacizumabu, který je možno podat s chemoterapeutickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie).

Základem chemoterapie u nemocných s neskvamózním NSCLC bez aktivační mutace je obvykle platinový derivát (cis- platina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed). Doporučuje se podat 4–6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby.

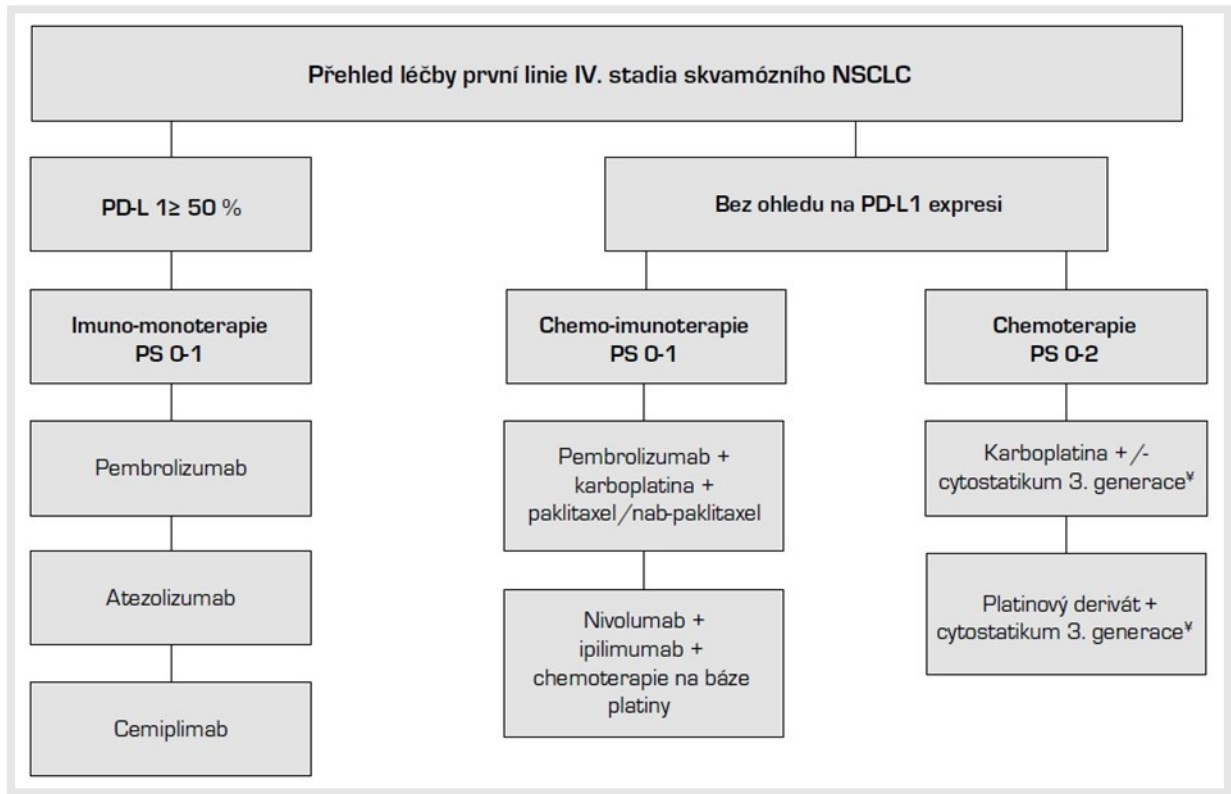
Pro nemocné nevhodné pro léčbu chemoterapií na bázi platiny (kreatinová clearance <60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II-III, ztráta sluchu >G2, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin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

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	14 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025



*Bevacizumab: bez hemoptýzy stupně ≥2, bez terapeutické antikoagulace*

**První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1 u skvamózního karcinomu**



**Imunomonoterapie u PD-L1 exprese ≥50%:**

**Pembrolizumab** je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥50 %, a u nichž nebyly prokázány aberace EGFR a ALK.

**Atezolizumab** v monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buňkách (TC) nebo ≥ 10 % na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

**Cemiplimab\*** v monoterapii je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (u ≥ 50 % nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

**Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:**

**Pembrolizumab\*\*** je v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem indikován v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých.

**Nivolumab\*\*** je indikován 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 senzibilizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

**Durvalumab** v kombinaci s tremelimumabem\*\*\* a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

\*K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii v první linii rozhodnuto.

\*\*Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií a nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 TPS 0–49 %.



\*\*\* K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.

U nemocných se skvamózním typem NSCLC, u kterých není indikována biologická léčba ani imunoterapie je základem chemoterapie. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel). Doporučuje se podat 4–6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby. 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) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny. Léčba se podává do progresse onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

### Udržovací léčba

V České republice mají stanovenou úhradu v této indikaci pemetrexed a bevacizumab. Pemetrexed je hrazen v monoterapii v rámci udržovací fáze léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu do progresse onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatinu dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresse onemocnění. Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresse nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

### Druhá a další linie léčby u pacientů bez řídicích mutací

Standardem léčby pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním i neskvamózním nenalobuněčným karcinomem plic progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je terapie checkpoint inhibitory. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii. U pacientů s expresí PD-L1  $\geq 1\%$  pembrolizumab\* v monoterapii.

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití další linií systémové terapie. Doporučena je monoterapie. Srovnatelnou účinnost prokázal v této indikaci docetaxel a pemetrexed (pouze u pacientů s nedlaždicobuněčnou histologií), pokud nebyly podány v první linii. Další léčebnou alternativou ve druhé nebo třetí linii je erlotinib, a to především u pacientů nevhodných na imunoterapii nebo s EGFR neznámým/wild typem statusem. Docetaxel a erlotinib jsou vhodné u všech histologických podskupin nemocných. Pokud je zvažován docetaxel u adenokarcinomu, je indikováno podání 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 nenalobuněčným karcinomem plic, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění.

\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro pembrolizumab ve 2.a 3. linii stanovena úhrada. Dále není hrazena terapie nintedanibem a ramucirumabem.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	17 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

## 5. MODALITY LÉČBY

### Operace

Rozsah operačního výkonu dle stádia onemocnění a kardiopulmonální rezervy pacienta. Lépe anatomické resekce.

Pac. s N2 onemocněním se dělí do 3 podskupin. Okultní N2 není prokazatelné klasickými zobrazovacími metodami (MRI, CT, PET) a zjišťuje se až z operačního resekatu. Klinické N2 a masivní N2 (jasně inoperabilní stav) je prokazatelné zobrazovacími metodami. Přesná předoperační diagnostika mediastinálních uzlin je stále obtížná. Provádí se pomocí PET/CT, nověji EUS (endosonografie), EBUS (intrabronchiální endosonografie), zlatým standardem je ale invazivní mediastinoskopie.

### Radioterapie

**Indikace, objemy, dávky, frakcionace**

#### Možnosti RT:

- adjuvantní RT
- předoperační RT
- radikální RT
- konkomitantní s chemoterapií
- paliativní RT

#### Adjuvantní (pooperační) radioterapie (3D-CRT)

Indikace:	pozitivní nebo těsné resekcční okraje, postižení mediastinálních uzlin (pN2) <i>Bez makroskopického rezidua:</i>
GTV:	nestanovuje se
PTV:	CTV + lem 10 mm, kranioakaudálně +15 mm (podle rozsahu pohybů při dýchání, větší lem volit u periferních nádorů a při uložení v dolních lalocích)
Dávka:	50 Gy, denní frakcionace 1,8-2,0 Gy, event.boost na pozitivní okraje 10 Gy <i>Makroskopické reziduum:</i>
GTV:	reziduální nádor (GTV-T), postižené uzliny (GTV-N)
CTV:	GTV + lem 6 mm u epidermoidního ca, 8 mm u adenoca a/nebo postižené lymfatické uzliny + lem 5 mm
PTV:	CTV + lem 10 mm, kranioakaudálně +15 mm (podle rozsahu pohybů při dýchání a zvolené metody verifikace polohy)
Dávka:	60 Gy, denní frakcionace 1,8-2,0 Gy, event.boost 5-10 Gy (podle velikosti rezidua)

#### Předoperační radioterapie

Indikace:	Pancoastův tumor
GTV, CTV, PTV:	jako kurativní RT
Dávka:	45 Gy, denní frakcionace 1,8-2,0 Gy

#### Radikální radioterapie

Indikace:	při KI chirurgického výkonu u st.I, II., st.III (inoperabilní nádory)
GTV:	primární nádor (GTV-T) a postižené uzliny >1 cm v příčném průměru nebo PET SUV >3 (GTV-N)
CTV:	GTV-T + lem 6 mm u epidermoidního ca, 8 mm u adenoca a ostatních histologických typů, u GTV-N lem 5 mm (u uzlin >2 cm 8 mm), 15 mm

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	18 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

- v proximálním průběhu bronchu. Při odpovědi na neoadjuvantní CHT zahrnuje CTV původní oblast postižení.
- PTV: lemy závisí na použité technice korekce respiračních pohybů:
- gating nebo zadržení dechu v inspiriu: CTV + 5 mm axiálně, +10 mm kraniokaudálně (podle rozsahu pohybů při dýchání)
  - stanovení ITV: CTV + 5-10 mm, při denním IGRT 5 mm
  - volné dýchání: CTV + 10 mm axiálně, +15 mm kraniokaudálně
- Dávka: minim. 60-66 Gy, denní frakcionace 1,8-2,0 Gy, zvážit boost do 70-74 Gy (u malých tumorů), při větším objemu tumoru dávky nižší.

*Akcelerované režimy (u spinocelulárních ca, menší nádory):*

Dávky: 55,0 Gy/denní frakcionace 2,5 Gy/22 frací  
55,0 Gy(denní frakcionace 2,75 Gy/20 frací)

*Hyperfrakcionace:*

76,8 Gy/2xdenně 1,2 Gy

### Paliativní radioterapie

- Indikace: individuální podle stavu pacienta, mediastinum, sy HDŽ, hemostyptické ozáření, ozáření mozku, skeletu
- Dávka: 1x10 Gy, 2x7-8 Gy/týden, 5x4,0 Gy denně, 10-12x3,0 Gy denně, 15-16x2,5 Gy denně, 25x2,0 Gy denně  
Sy HDŽ: 2x4,0 Gy/denně na oblast tumoru+mediastina a pak doplnění do 60 Gy standardní frakcionací (navazuje ihned nebo po pauze 10-14 dnů)

### Konkomitantní chemoradioterapie

- Indikace: operabilní stádia II, IIIA při nemožnosti/odmítnutí operace, inoperabilní stádium IIIB, pooperačně při R+
- GTV, CTV, PTV jako u kurativní RT
- Dávka: 66 Gy

### Pohyby tumoru plic při dýchání podle lokalizace (podle S.Delorme, ESTRO kurz, 2008):

	kraniokaudální	předozadní	mediolaterální
Horní lalok	4,3 +/- 2,4	2,8 +/- 1,3	3,4 +/- 1,6
Střední lalok	7,2 +/- 1,8	4,3 +/- 2,2	4,3 +/- 2,4
Dolní lalok	9,5 +/- 4,9	6,1 +/- 3,3	6,0 +/- 2,8

Průměrná hodnota pohybu +/- standardní odchylka (v mm)

Hodnoty SD možno použít k výpočtu lemu CTV-PTV ve vzorci podle van Herka.

### Doporučení pro volbu lemu CTV-PTV (podle J.J.Lu, L.W.Brady: Decision Making in Radiation Oncology Vol.1, 2011)

PTV = CTV + lem pro chybu nastavení (7 mm nebo vypočítaná dle aktuálních odchylek) + lem podle uložení/velikosti/rozsahu pohybů tumoru:

- horní kvadranty, bez ohledu na velikost tumoru ... 6 mm
- střední kvadranty, tumor <50mm ... 13 mm
- dolní kvadranty, tumor 50-80 mm ... 13 mm
- dolní kvadranty, tumor <50mm ... 18 mm

### Zevní radioterapie - technika

Poloha pacienta: na zádech se vzpaženými horními končetinami za hlavou. CT skeny po 5 mm, vhodné je vyšetření s kontrastem. Dolní končetiny podložit válcem. Zakreslování objemu GTV-T v plicním okénku, mediastinálních uzlin v mediastinálním okénku. K odlišení atelektázy, výpotku a

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	19 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

solidního nádoru nejvhodnější PET sken. Konturuje se GTV, (ITV), CTV, PTV, obě plíce, mícha, srdce (pouze komory), jícen (od hlasivek po hilus). Neplánuje se elektivní ozáření klinicky nepostižených uzlin! Nejpřesnější zobrazovací metodou je fúze PET a CT. Při extenzivním objemu a riziku toxicity možno vynechat lem GTV-CTV (*MOÚ Brno*).

Technika: 2 protilehlá AP-PA pole, 2 protilehlá šikmá pole, 3-4 izocentrická pole tvarovaná MLC, u paliativní RT individuální techniky co nejjednodušší

Energie: lineární urychlovač, fotony 6 a 18 MV

#### Dávkové constraints pro kritické orgány (3D-CRT, IMRT):

plíce: objem zdravé plicní tkáně (po odečtení CTV), který obdrží dávku:

$$20 \text{ Gy } (V_{20}) \leq 37\text{-}40 \% \text{ (RTOG 0617)}$$

$$20 \text{ Gy } (V_{20}) \leq 35 \% \text{ (u konkomitantní CHRT)}$$

$$20 \text{ Gy } (V_{20}) \leq 20 \% \text{ (po pneumonektomii)}$$

$$\text{střední dávka na obě plíce (MLD) (plíce - CTV) } < 20 \text{ Gy (RTOG 0617)}$$

mícha:  $D_{\max} \leq 45 \text{ Gy}$  (RTOG 0117)

$$\leq 50 \text{ Gy (RTOG 0972, CALGB 36050)}$$

riziko myelopatie (QUANTEC):

$$54 \text{ Gy } < 1\%$$

$$60 \text{ Gy } = 6\%$$

jícen:  $D_{\max} \leq 74 \text{ Gy}$  (celý obvod by měl mít  $< 60 \text{ Gy}$ ), max.délka jícnu v léčeném objemu 8-12 cm

$$70 \text{ Gy } (V_{70}) < 20 \%$$

$$55 \text{ Gy } (V_{55}) \leq 30 \% \text{ (RTOG 0117, PET-Plan)}$$

$$50 \text{ Gy } (V_{50}) \leq 50 \%$$

$$50 \text{ Gy } (V_{50}) \leq 40 \% \text{ (u konkomitantní CHRT)}$$

$$\text{střední dávka na jícen (MED) } \leq 34 \text{ Gy (RTOG 0117, RTOG 0617)}$$

$$\text{střední dávka na jícen (MED) } \leq 28 \text{ Gy (u konkomitantní CHRT)}$$

srdce:  $40 \text{ Gy } (V_{40}) \leq 50 \% \text{ (PET-Plan)}$

$$40 \text{ Gy } (V_{40}) \leq 80 \% \text{ (NCCN Guidelines v. 7.2015)}$$

$$60 \text{ Gy } (V_{60}) \leq 30 \% \text{ (NCCN Guidelines v. 7.2015)}$$

$$D_{\max} \leq 76 \text{ Gy (PET-Boost)}$$

$$V_{50\%} \leq 50\% \text{ dávky do PTV (Convert)}$$

$$\text{střední dávka na srdce (MHD) } < 26 \text{ Gy (QUANTEC)}$$

$$\text{střední dávka na srdce (MHD) } \leq 35 \text{ Gy (NCCN Guidelines v. 7.2015)}$$

brachiální plexus:

$$D_{\max} < 66 \text{ Gy}$$

Histogram dávka-objem se zhotovuje pro srdce, obě plíce a míchu sumárního plánu.

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní RT s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“

Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením“.

### Brachyradioterapie - intraluminární

Indikace:

- kombinace se zevním ozářením (kurativní záměr)
- jako boost po dosažení remise zevní (chemo)radioterapií
- pooperační aplikace BRT v kombinaci se zevní RT při pozit.okrajích
- samostatná brachyterapie velmi malých nádorů s kurat.záměrem
- paliativní léčba obstrukcí (primární, recidivy)

**PTV:** proximální a distální okraj stenózy se určuje při FBSK a měří se vzdálenost obou okrajů od kariny. Bezpečnostní lem proximálně i distálně 1-2 cm.

**Dávka:** 1x10,0 Gy/1 cm od osy zdroje (paliace)  
3x7,0 Gy/odstup 1 týden (samostatná paliativní RT)  
2x7,5 Gy/odstup 1 týden (v kombinaci se zevní RT, paliace)  
4x5,0 Gy/odstup 1 týden (kombinace se zevní RT, kurativní)

Příprava a vlastní aplikace viz pracovní postup „Endobronchiální brachyterapie“.

### **Stereotaktická radioterapie**

**Indikace:** inoperabilní primární NSCLC stádia I a II nebo pac. odmítající operační léčbu, inop. lokální recidivy, plicní metastatická ložiska inoperabilní, progredující či nereagující na systémovou léčbu, solitární uzlinové postižení mediastina a hilů. Dopor.maximálně 3 ložiska, maximální velikost při solitárním nálezu 5-6 cm.

**Vyšetření:** nutno vyloučit vzdálené metastázy (PET-CT), vyšetření plicních funkcí (VC > 3l).

**Ozařovaný objem:** plánovací skeny od prstencové chrupavky po obratel L2 (minimálně cílové ložisko a okolní kritické orgány v celém rozsahu), řezy po 2-3 mm, s kontrastem.

Fixace, technika, dávkování, verifikace polohy: viz samostatný předpis.

### **Systémová léčba:**

Možnosti CHT:

- neoadjuvantní
- adjuvantní
- konkomitantní s radioterapií
- udržovací
- paliativní

Používaná schémata imunoterapie a chemoterapie viz aktuální vydání Modré knihy.

### **Léčba speciálních stavů**

**Léčba pleurálního výpotku**

- Evakuace výpotku
- Aplikace cytostatik intrapleurálně (5-FU, CDDP)
- Sklerotizace pleury (doxycyklin)
- Aplikace talku při thorakoskopii nebo hrudní drenáži (pudrage, vodný roztok talku)

**Léčba bronchiální obstrukce**

- Exstirpace granulací kleštěmi při bronchoskopii
- Brachyradioterapie (viz výše)
- Laserová resekce
- Stent

**Léčba syndromu horní duté žíly (HDŽ)**

- Kortikoidy (dexamethazon 24-40 mg denně)
- Chemoterapie (prefer. u malobuněčného ca)
- Paliativní radioterapie (u NSCLC, při nemožnosti podat CHT u SCLCL, viz výše)

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	21 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

- Diuretika
- Nízkomolekulární heparin
- Cévní stenty (klinická pracoviště)

#### Léčba hemoptýzy

- Podání hemostyptik
- Paliativní RT (viz výše)
- Bronchoskopické ošetření

## 6. DISPENZARIZACE

I po diagnóze rakoviny plic je velmi důležité doporučit abstinenci od kouření včetně pasivní expozice tabákovému kouři. Ovlivní se tak významně doba přežití, účinnost onkologické léčby i kvalita života. Pokud lékař nemá kapacitu, měl by doporučit nejbližší možnost intenzivní léčby závislosti na tabáku. Kontakty jsou např. na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku [www.slzt.cz](http://www.slzt.cz): přes 40 center pro závislé na tabáku, cca 200 lékáren poskytujících poradenství, telefonní linka pro odvykání, adiktologické ambulance či mobilní aplikace zdarma. Další weby jsou např. [www.koureni-zabiji.cz](http://www.koureni-zabiji.cz), [www.bez cigaret.cz](http://www.bez cigaret.cz).

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně operovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s nemalobuněčným bronchogen- ním 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 ukončení léčby má za cíl časně odhalit progresi v období, kdy je rozsah nádoru a stav výkon- nosti takový, že je možná další léčba. Z publikovaných studií vyplývá, že k zachycení recidivy dochází většinou při klinic- kém 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 odebírá anamnéza, provádí fyzikální vyšetření, radiologické vyšetření včetně CT, hematologické a bio- chemické vyšetření včetně nádorových markerů a

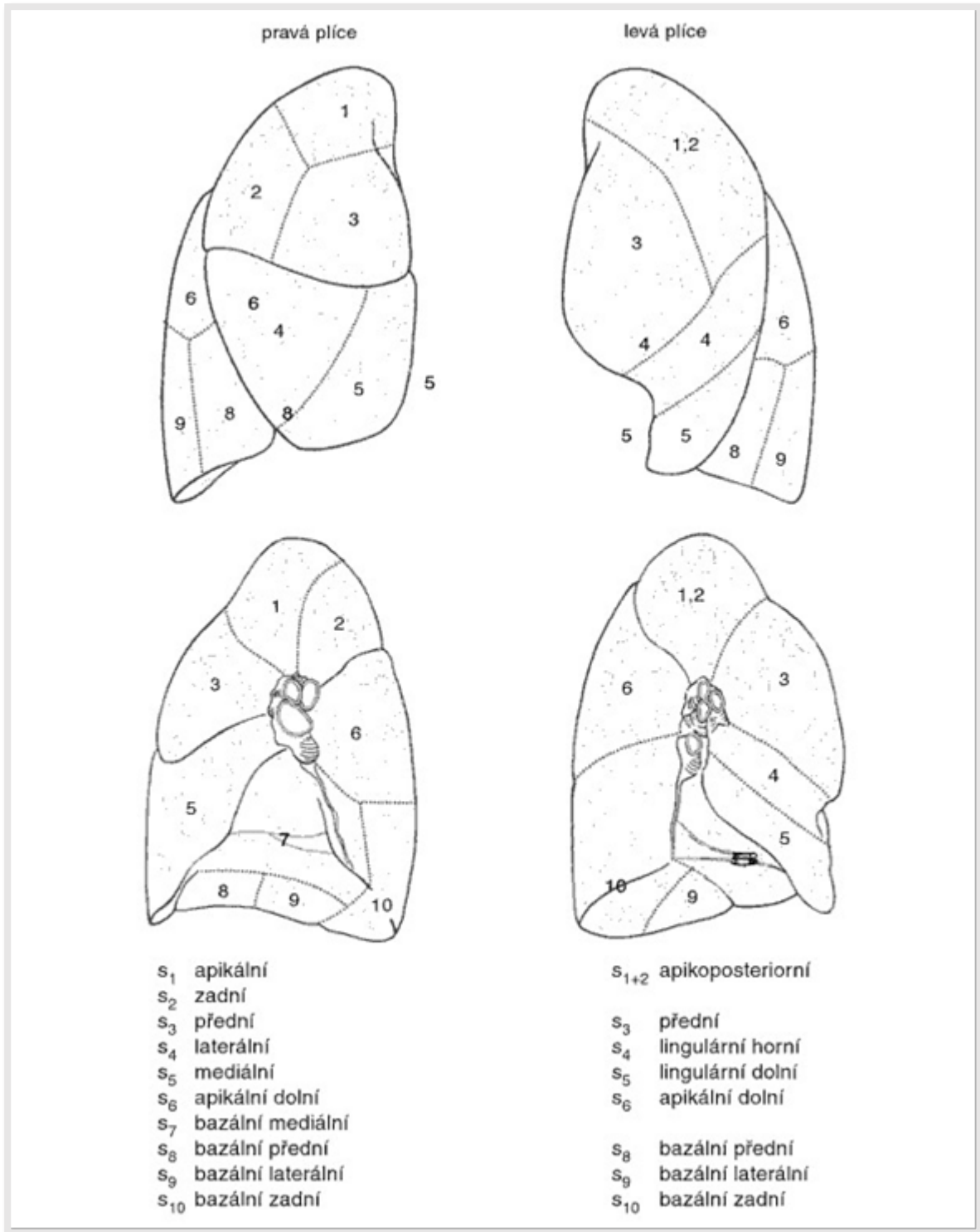
Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	22 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025

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.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	01	23 z 25	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/025



## 7. PLICNÍ SEGMENTY





## 8. LYMFATICKÉ SKUPINY MEZIHHRDÍ

