



### Epidemiologie

Z celkového výskytu bronchogenního karcinomu představuje malobuněčný karcinom 20 - 25 %. V eurokavkazské populaci lze pozorovat klesající tendenci.

### Etiologie:

Hlavním rizikovým faktorem je kouření. Kuřácká anamnéza se vyskytovala až u 98 % nemocných s diagnózou malobuněčného plicního karcinomu.

Za další významné rizikové faktory se je považována práce v uranovém průmyslu a zvýšená expozice radonu. Tyto rizikové faktory se kouřením potencují.

### Histologie:

- malobuněčný karcinom
- kombinovaný malobuněčný karcinom  
(malobuněčný karcinom kombinovaný s jakoukoliv další složkou nemalobuněčného karcinomu)

### Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

- ošetřující lékař či lékař s kompetencí

### Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

#### Obligatorní vyšetření

- Anamnéza, fyzikální vyšetření
- RTG hrudníku
- PET/CT (pokud se evidentně nejedná o extenzivní onemocnění),
- alternativně CT hrudníku, břicha a nadledvin
- Bronchoskopické vyšetření
- Histologické nebo cytologické vyšetření tkáně nádoru (odběr při bronchoskopii, transtorakální biopsii nebo torakoskopii/torakotomii, eventuálně mediastinoskopii)
- CT mozku nebo NMR
- Laboratorní vyšetření:  
KO, základní biochemické vyšetření  
Nádorové markery: CEA, NSE

#### Doplňující vyšetření

- Sternální punkce nebo trepanobiopsie – doplňkové vyšetření při abnormálním periferním KO


Vypracoval: MUDr. Stanislav Špelda  
Platnost od: 01. 11. 2016  
Datum aktualizace: 01. 11. 2017  
Aktualizaci provedl:  
MUDr. Stanislav Špelda

Schválil:  
MUDr. Helena Čoupková  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 2.2**

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>	
<b>SEKCE:</b> <b>NLPP</b>	<b>PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA</b> <b>Bronchogenní karcinomy – malobuněčný bronchogenní karcinom</b>	<b>STRANA PROCEDURY:</b> <b>2/6</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funkční vyšetření plic,</li> <li>• vyšetření krevních plynů (arteriální, kapilární krev) – v indikovaných případech před resekci primárního tumoru nebo před plánovanou radioterapií hrudníku.</li> <li>• Scintigrafie skeletu – doplňující vyšetření v případě podezření na kostní metastázy Cílena rtg nebo CT/MR – skeletu – objasnění podezřelých nálezů z kostních MTS</li> </ul> <p><b>Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:</b></p> <p>V současné době se používá TNM klasifikace zhoubných novotvarů – 7. vydání, česká verze 2011 - v elektronické podobě dostupné na: <a href="http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf">http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf</a></p> <p>TNM klasifikace je definována stejně jako pro nemalobuněčný bronchogenní karcinom. Protože malobuněčný bronchogenní karcinom má jiné biologické vlastnosti, a z nich vyplývající jiné terapeutické postupy, rozsah onemocnění se v klinické praxi rozlišuje na 2 formy stadia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• limitované onemocnění</li> <li>• extenzivní onemocnění.</li> </ul> <p>Neexistuje striktně akceptovaná definice limitovaného onemocnění.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitované onemocnění je obvykle definováno jako postižení omezené na ipsilaterální hemithorax a ipsilaterální supraklavikulární uzliny.</li> <li>• Kontralaterální mediastinální, ipsilaterální supraklavikulární uzliny nebo ipsilaterální maligní pleurální výpotek bývá klasifikován nejednotně buď jako limitované nebo extenzivní onemocnění. V praxi se někdy pohlíží na limitované onemocnění jako na takový rozsah nádoru, který lze zahrnout do ozářovaného pole.</li> <li>• Extenzivní onemocnění je takový rozsah, který přesahuje tzv. limitované onemocnění.</li> </ul> <p><b>Léčba dle klinického stadia:</b></p> <p><b>Léčba limitovaného onemocnění</b></p> <p><b>Chirurgická léčba, (T1,2 N0,1 M0)</b></p> <p>Je indikována u primárních nádorů dle TNM klasifikace v rozsahu T1-2 N0,1 M0. Resekce tumoru většího rozsahu než T1-2 N0,1 M0 nezlepšuje přežití a není indikována. K potvrzení limitovaného rozsahu nemoci před zvažovanou resekci je vhodné doplnit PET vyšetření, a také diagnostickou hrudní operaci (mediastinoskopií, videoasistovanou torakoskopií). Dle NCCN 2009 guidelines je doporučována další adjuvantní léčba. Po radikální resekci primárního nádoru je indikována chemoterapie za předpokladu, že v resekátu nebyly histologicky prokázány metastázy v N1 nebo N2 uzlinách. Při pozitivním průkazu diseminace v N1 nebo N2 uzlinách by měla být podána konkomitantní chemoradioterapie stejným způsobem jako u limitovaného onemocnění. Adjuvantní léčbu lze doplnit o profylaktické ozáření neurokrania (PCI).</p>		
<b>Vypracoval:</b> MUDr. Stanislav Špelda <b>Platnost od:</b> 01. 11. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 11. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. Stanislav Špelda	<b>Schválil:</b> MUDr. Helena Čoupková Vedoucí multioborového týmu	<b>Poznámka:</b>  <b>Pořadové číslo:</b> <b>NLPP 2.2</b>



### Chemoterapie, radioterapie

Limitované onemocnění je diagnostikováno asi u 30% pacientů. Je obvykle senzitivní na chemoterapii i radioterapii. U nemocných v dobrém klinickém stavu (PS 0-1,2) obvykle mladších než 65-70 let je indikována konkomitantní chemoradioterapie. Radioterapie by měla být zahájena současně s 1. nebo 2. cyklem chemoterapie. Za standardní chemoterapeutický režim je považována kombinace cisplatinu s etoposidem. Náhradu cisplatinu karboplatinou je vhodné zvažovat jen v oddůvodněných případech. Především při intoleranci cisplatinu. Nebylo prokázáno zlepšení přežití při protražované iniciální chemoterapii, která je delší než 4-6 cyklů. V rámci klinických studií nebyly zaznamenány lepší výsledky (přežití, čas dogrese) v případě déle podávané léčby. U pacientů, kteří nejsou vhodní ke konkomitantní chemoradioterapii, především v důsledku horšího klinického stavu v době zahájení léčby, lze indikovat sekvenční léčbu, kdy radioterapii předchází chemoterapie platinou a etoposidem.

### Profylaktické ozáření neurokrania (PCI)

Nemocní po dosažení kompletní remise mají vysoké riziko (až 60 %) vzniku mozkových metastáz v průběhu 2-3 let po ukončení léčby primárního nádoru. Profylaktické ozáření mozku u pacientů v kompletní remisi dávkou 24 – 36 Gy snižuje riziko vzniku metastáz v CNS až o 50%. Metaanalýza 7 randomizovaných studií hodnotících efekt preventivního ozáření mozku prokázala nižší frekvenci vzniku mozkových metastáz, delší čas dogrese a zlepšení 3 letého přežití z 15 % na 21 %. Dle provedených retrospektivních hodnocení se ukazuje, že u pacientů, kteří dlouhodobě přežívají v kompletní remisi (> 2 roky) dochází ke zhoršení mentálních funkcí. Dosavadní prospektivní studie ale nepotvrdily, že by toto zhoršení bylo ovlivněné profylaktickým ozářením mozku. Profylaktické ozáření neurokrania není vhodné u pacientů ve špatném celkovém stavu, v pokročilém věku, a s poruchou mentálních funkcí.

### Léčba extenzivního onemocnění

#### Chemoterapie

Kombinovaná chemoterapie významně prodlužuje přežití nemocných v extenzivním stadiu malobuněčného karcinomu. Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace platiny a etoposidu stejně jako v případě limitované formy malobuněčného karcinomu. U asijské populace byla pomocí metaanalýzy klinických studií hodnocena účinnost režimu platina etoposid ve srovnání s režimem platina irinotekan. V dané populaci kombinace platiny a irinotekanu vykázala stejný čas dogrese, ale lepší celkové přežití. Tento efekt nebyl potvrzen u evropské populace.

Optimální délka léčby byla posuzována metaanalýzou randomizovaných studií. U pacientů léčených více než 4-6 cykly bylo zjištěno velmi mírné zlepšení celkového přežití, avšak skupiny nemocných byly v jednotlivých studiích heterogenní. Z důvodu výrazně se zvyšujícího rizika toxicity v případě protražované léčby se v rámci 1. linie nedoporučuje podávat více než 6 cyklů.

**Vypracoval:** MUDr. Stanislav Špelda  
**Platnost od:** 01. 11. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 11. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. Stanislav Špelda

**Schválil:**  
MUDr. Helena Čoupková  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 2.2**



### Radioterapie

Radioterapie je vhodná v rámci léčby syndromu horní duté žíly nebo v jiné paliativní indikaci – např. symptomatická léčba kostních metastáz či radioterapie mozkových metastáz. U nemocných ve špatném klinickém stavu lze zvažovat monoterapii etoposidem, která ale vykazala v randomizovaných studiích ve srovnání se standardní kombinovanou léčbou horší léčebnou odpověď i kratší přežití

### Léčba recidivy malobuněčného karcinomu

Podle literárních údajů recidiva malobuněčného bronchogenního karcinomu nastává až u 90% léčených nemocných. Recidivující onemocnění je k chemoterapii výrazně rezistentnější. Nejdůležitějším prognostickým faktorem pro odpověď na 2. linii chemoterapie je čas do progresu nemoci. Pokud je toto období alespoň 3-6 měsíců od ukončení léčby (tzv. senzitivní onemocnění) je vyšší pravděpodobnost odpovědi na opakovanou chemoterapii. Při trvání léčebné odpovědi > 6 měsíců je vhodné zopakovat stejný režim, jaký byl použitý v 1. linii. Pro 2. linii léčby relabujícího malobuněčného karcinomu je evropskou lékovou agenturou EMA registrován topotecan v monoterapii. Preparát je dostupný v parenterální i perorální formě. Parenterální doporučená dávka topotecanu je 1,5 mg/m<sup>2</sup> D 1-5, á 21 dnů. Perorální dávka topotecanu činí 2,3 mg/m<sup>2</sup> D1-5 á 21 dnů. Topotecan je vhodný především v případech tzv. refrakterního onemocnění (relaps < 3 měsíců), kdy není vhodné opakovat léčbu použitou v 1. linii.

Ve 2. linii léčby refrakterního onemocnění byla v klinických studiích dále používána následující cytostatika (kombinace): ifosfamid, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, irinotekan, CAV, orální etoposid, vinorelbin. Žádný z dosud užívaných chemoterapeutických režimů nelze považovat za standardní léčbu.

**Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:**

### Chemoterapeutické režimy:

<b>Cisplatina / etoposid</b>			
cisplatina	80 mg/m <sup>2</sup> iv	D 1	
etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> iv	D 1,2,3	á 3 týdny
<b>Karboplatina / etoposid</b>			
cisplatina	80 mg/m <sup>2</sup> iv	D 1	
etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> iv	D 1,2,3	á 3 týdny

**Vypracoval:** MUDr. Stanislav Špelda  
**Platnost od:** 01. 11. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 11. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. Stanislav Špelda

**Schválil:**  
MUDr. Helena Čoupková  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 2.2**



<b>CAV</b>			
doxorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> iv	D1	
cyklofosfamid	1000 mg/m <sup>2</sup> iv	D1	
vinkristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> iv	D1	á 3 týdny
<b>Topotekan</b>			
topotekan	2,3 mg/m <sup>2</sup> p.o	D1-5	á 3 týdny
topotekan	1,5 mg/m <sup>2</sup> iv	D1-5	á 3 týdny

**Doporučení sledování:****Pacienti po dosažení kompletní remise nemoci**

- Klinické vyšetření a laboratorní vyšetření (KO, biochemie, TM) – 1× za 3 měsíce 2 roky, poté 1× za 6 měsíců
- Spirometrie, vyšetření KP – po ukončení radioterapie, dále individuálně
- RTG plic – 1× za 3 měsíce 2 roky (neprovádí se v termínu CT)
- CT hrudníku – 1× za 6 měsíců první 2 roky, pak 1× za rok
- CT mozku – 1× ročně první 3 roky
- Bronchoskopie – 1× ročně první 3 roky

**Pacienti u nichž nebylo dosaženo kompletní remise nemoci**

- Individuálně dle klinického stavu a symptomatologie

**Stanovení odpovědné osoby za sledování:****Literatura**

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–4544.
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of turnouts of lung and pleura. In: Sobin LH, ed. World Health Organization international classification of tumours. 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1999
3. Murray N, Coy P, Pater JL, et al.: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 11 (2): 336-44, 1993


**Vypracoval:** MUDr. Stanislav Špelda  
**Platnost od:** 01. 11. 2016  
**Datum aktualizace:** 01. 11. 2017  
**Aktualizaci provedl:**  
MUDr. Stanislav Špelda

**Schválil:**  
MUDr. Helena Čoupková  
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

**NLPP 2.2**

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
<b>SEKCE:</b> <b>NLPP</b>	<b>PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA</b> <b>Bronchogenní karcinomy – malobuněčný bronchogenní karcinom</b>	<b>STRANA PROCEDURY:</b> <b>6/6</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Früh M, De Ruyscher D, Popat D, Crinò L, Peters S. et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 24 (Supplement 6): vi99–vi105, 2013</li> <li>5. Turrisi AT 3rd, Glover DJ: Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 19 (6): 1473-9, 1990</li> <li>6. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, et al.: Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. <i>J Clin Oncol</i> 8 (5): 892-8, 1990.</li> <li>7. Smit EF, Groen HJ, Timens W, et al.: Surgical resection for small cell carcinoma of the lung: a retrospective study. <i>Thorax</i> 49 (1): 20-2, 1994</li> <li>8. Prasad US, Naylor AR, Walker WS, et al.: Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. <i>Thorax</i> 44 (10): 784-7, 1989</li> <li>9. Lara PN, Jr, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27: 2530–2535.</li> <li>10. Schmittel A, Fisher von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2006;17:663-667</li> <li>11. Girling DJ: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. <i>Lancet</i> 348 (9027): 563-6, 1996</li> <li>12. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al.: Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 24 (34): 5441-7, 2006.</li> <li>13. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al.: Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 25 (15): 2086-92, 2007</li> <li>14. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. <i>N Engl J Med</i> 341 (7): 476-84, 1999</li> <li>15. Arriagada R, Auperin A, et al.: Prophylactic cranial irradiation overview (PCIO) in patients with small cell lung cancer (SCLC) in complete remission (CR). <i>Proceedings of the American Society of Clinical Oncology</i> 17: A1758, 457a, 1998</li> <li>16. Popat S, O'Brien M. Chemotherapy strategies in the treatment of small cell lung cancer. <i>Anticancer Drugs</i> 2005; 16: 361–372</li> <li>17. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. <i>Int J Cancer</i>. 2012 Sep 1. 131(5):1210-9</li> <li>18. Vyzula R et al. <i>Modrá kniha české onkologické společnosti, MOU, 2016</i></li> </ol>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. Stanislav Špelda <b>Platnost od:</b> 01. 11. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 11. 2017 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. Stanislav Špelda	<b>Schválil:</b> MUDr. Helena Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Přidělové číslo: <b>NLPP 2.2</b>