

1. Epidemiologie:

Zhoubné nádory plic jsou ve vyspělých zemích světa jednou z nejvýznamnějších skupin nádorových onemocnění. Celosvětově představují ZN plic nejčastější příčinu úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním. V České republice bylo v roce 2021 diagnostikováno 6240 nových případů, je 4. nejčastěji diagnostikovaným nádorem u nás. Trend incidence je dlouhodobě výrazně odlišný u mužů a u žen. Zatímco u mužů je patrný lehký pokles, u žen naopak dochází k nárůstu. U obou pohlaví je incidence nejvyšší ve věku 60-75 let.

Zhoubné nádory plic - Incidence a mortalita v České republice (2021, ÚZIS ČR)

	Muži	Ženy	Obě pohlaví
Incidence (na 100 000 ob.)	73,0	46,8	59,4
Mortalita (na 100 000 ob.)	59,5	34,1	46,6

2. Etiologie:

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik bronchogenního karcinomu je kouření.

Vztah mezi kouřením a vznikem bronchogenního karcinomu byl prokázán epidemiologickými studiemi. Udává se, že až 95 % bronchogenních karcinomů u mužů a 80 % u žen přímo souvisí s kouřením. V tabákovém kouři jsou přítomny desítky kancerogenů. Riziko vzniku karcinomu se zvyšuje asi 5 násobně po vykouření 200.000 cigaret. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20krát vyšší riziko vzniku plicní rakoviny než nekuřáci. Epidemiologickými studiemi bylo prokázáno i zvýšení rizika vzniku bronchogenního karcinomu u pasivních kuřáků. Zvláště ohroženou skupinou jsou děti a mladiství, za předpokladu, že jsou dlouhodobě vystaveni intenzivní inhalaci cigaretového kouře. Riziko se týká i dnes rozšířených elektronických cigaret. U horníků byla prokázána souvislost mezi vznikem bronchogenního karcinomu a expozicí radonu ve vysokých koncentracích.

Přehled závažných rizikových faktorů shrnuje tabulka:

Přehled látek zvyšujících riziko bronchogenního karcinomu	
Karcinogenní faktor	Typ pracovního prostředí
Kouření	
Pasivní kouření	
Rozpadové produkty radonu	Těžba uranu, cínu, železné rudy
Anorganické sloučeniny arzenu	Zpracování hliníku
Azbest	
Bischlorometyleter	Textilní průmysl, výroba barviv
Sloučeniny chromu	Obloukové svařování
Sloučeniny niklu	Průmysl zpracování niklu
Polycyklické aromatické uhlovodíky	
Saze	
Dehet	
Minerální oleje	
Vinylchlorid	
Piliny, dřevěný prach	
Gamma záření	
Ionizující záření (rtg záření)	

3. Screening karcinomu plic:

Většina pacientů s karcinomem plic (67 %) je diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění. Pouze 18 % nádorů je zachyceno v časném stadiu onemocnění, které má nejlepší prognózu. Proto byla na základě výsledků rozsáhlých klinických studií (NELSON) zaveden screening karcinomu plic u silných kuřáků.

V České republice je **screening karcinomu plic zaveden od 1. 1. 2022 pro silné kuřáky s anamnézou alespoň 20 „krabičkoroků“ ve věku 55 až 75 let. Vyšetření zahrnuje pneumologické vyšetření včetně funkčního vyšetření plic a low-dose CT. V případě negativního výsledku je pacient pozván k dalšímu vyšetření za jeden resp. Dva roky. V případě pozitivního záchytu na CT následuje předvedení na multioborové komisi.**

V České republice je aktivním kuřákem každý čtvrtý dospělý a 12 % žáků základních škol. **Součástí screeningu je rovněž protikuřácká osvěta a nabídka návštěvy centra odvykání kouření; zanechání kouření však není podmínkou absolvování screeningu. Jeden rok po zanechání kouření se riziko karcinomu snižuje o třetinu a udává se, že po 15 letech je riziko prakticky na úrovni nekuřáka.**

4. Histologie:

Klasifikace karcinomu plic (WHO 2015), histologické typy a podtypy

Epiteliální tumory

Adenokarcinom

- Lepidický
- Acinární
- Papilární
- Mikropapilární
- Solidní
- Invazivní mucinózní adenokarcinom
 - Smíšený invazivní mucinózní a nemucinózní adenokarcinom
- Koloidní adenokarcinom
- Fetální adenokarcinom
- Enterický adenokarcinom
- Minimálně invazivní adenokarcinom
 - nemucinózní
 - mucinózní
- Preinvazivní léze
 - Atypická adenomatózní hyperplázie
 - Adenokarcinom in situ
 - nemucinózní
 - mucinózní

Skvamocelulární karcinom

- Keratinizující skvamocelulární karcinom
- Nekeratinizující skvamocelulární karcinom
- Bazaloidní skvamocelulární karcinom.
 - Preinvazivní léze
 - Skvamocelulární karcinom in situ

Neuroendokrinní tumory

- Malobuněčný karcinom (Small cell carcinoma, SCLC)
 - Kombinovaný malobuněčný karcinom
- Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
 - Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

Karcinoidy

- Typický karcinoid
- Atypický karcinoid

Preinvazivní léze
Difuzní idiopatická plicní neuroendokrinní buněčná hyperplázie
Velkobuněčný karcinom
Adenoskvamózní karcinom
Sarkomaroidní karcinomy
Pleomorfní karcinomy
Karcinom s vřetenitými a/nebo obrovskými buňkami
Karcinosarkom
Plicní blastom
Jiné a neklasifikované karcinomy
Lymphoepithelioma-like karcinomy
NUT karcinomy
Salivary gland-type nádory
Mucoepidermoidní karcinom
Adenoidně cystický karcinom
Epiteliálně-myoepiteliální karcinom

5. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán:

Diagnosticko/léčebný plán je stanoven v rámci multidisciplinárního týmu, tzv. hrudní komise, její součástí je klinický onkolog, pneumolog, radiolog, radioterapeut, hrudní chirurg.

6. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Anamnéza, fyzikální vyšetření

Bronchoskopické vyšetření

Zobrazovací vyšetření:

RTG hrudníku CT hrudníku
CT nebo UZ břicha

Doplňující vyšetření:

CT/MRI mozku, scintigrafie skeletu

Vyšetření k posouzení operability:

- PET/CT u lokálně limitovaných nádorů k posouzení operability, detekci metastatických uzlin mediastinu (N2-3 uzliny)
- EBUS - k posouzení N1, N2
- VMS (videomediastinoskopie) - k posouzení N2

Odběr histologického/cytologického materiálu (jednoznačně preferována histologie)

Bronchoskopicky, transtorakální biopsii, torakoskopii/torakotomii,
mediastinoskopii, biopsie z patologicky zvětšené mízní uzliny

Histologické nebo cytologické vyšetření tkáně nádoru, imunohistochemická tipizace

Prediktivní vyšetření:

Neskvamózní NSCLC (adenoca, NSCLC spíše adenoca, velkobuněčný karcinom, NSCLC NOS):

Reflexně z nádorové tkáně: EGFR, ALK, ROS-1, PD-L1

Při nedostatku histologického materiálu lze provést tekutou biopsii k vyšetření EGFR ev. jiných mutací.

Na základě indikace multioborové komise lze indikovat genomové NGS testování.

Další v současné době targetabilní mutace: BRAF V600E, RET, MET ex14 skipping, KRAS p.G12C, HER2,

NTRK

Skvamózní NSCLC:

Reflexně: PD-L1

U mladších nekuřáků lze zvážit doplnění mutační analýzy (NGS dle indikace multidisciplinárního týmu)

Laboratorní vyšetření:

KO, základní biochemické vyšetření

Nádorové markery: CEA (adenokarcinom), SCC, CYFRA 21-1 (skvamózní karcinom), NSE (neuroendokrinní malobuněčný karcinom), Chromogranin A (karcinoid)

7. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:**TNM klasifikace a rozdělení do klinických stadií**

Na základě TNM klasifikace se nádorové onemocnění člení do příslušných klinických stadií. Přesné stanovení klinického stadia nemoci je důležité pro určení optimálního léčebného postupu. V současné době se používá TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, UICC 2016, změny mezi 7. a 8. vydáním - dostupné na: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/TNM_8_Prezentace_Klasifikace_zhoubnych_novotvaru.pdf

Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T1 a-c,T2a,b	N3	M0
	T3,T4	N2	M0
Stadium IIIC	T3,T4	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a,M1b
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

8. Léčba dle klinického stadia:**8.1. Léčba nemanoluněčného karcinomu plic****Časná stadia onemocnění****Stadium 0, Tis N0 M0**

Chirurgická resekce

8.1.1 Stadium 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 videoasistovaná torakotomie (VATS) nebo roboticky asistovaná torakotomie (RATS). U

malých periferních tumorů lze akceptovat systematický sampling nejméně 3 uzlinových stanic dle ESTS (European Society of Thoracic Surgery). 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 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 angioinvasze, grade 3, invaze pleury, klínovitá resekce a pNX. Po úplné resekci nádoru ve stadiu IB s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) je indikován adjuvantní osimertinib.

8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, nebo IIB = T1a-cN1, T2a,bN1, T3N0, vše M0)

Operabilní: Ve stadiu IIA je podobně jako ve stadiu I indikována anatomická 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 resekci hrudní stěny s její náhradou (včetně Pancoastova tumoru v plicním 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 podle standardu inoperabilního stadia III.

Standardem ve stádiu II je systémová léčba v podobě neoadjuvantní imunochemoterapie nebo adjuvantní léčba chemoterapií, imunoterapií nebo cílená léčba osimertinibem. Ve výjimečných případech může být indikována neoadjuvantní chemoterapie samotná.

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

8.1.3 Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1, T4N0-1 nebo IIIB = T3-4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-4N3, vše M0)

8.1.3.1 Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu

Ve stadiu T1-3 N2, eventuálně ve stadiu T3N1, není-li multietážové postižení mediastinálních uzlin, je opět dle individuálního posouzení multidisciplinárním týmem 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 resekce velkými cév s jejich náhradou, srdeční síně, resekce průdušnice, kariny (sleeve pneumonektomie), obratlových těl atd.

Ve stadiu III je vždy indikována kromě lokální léčby léčba systémová, a to:

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

Předoperační (neoadjuvantní) imunochemoterapie v kombinaci check-point inhibitoru a chemoterapie na bázi platiny nebo:

Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie 3-4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině nebo:

Předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast). Aplikuje se dávka 40-50Gy/20-25 frakcí.

Pooperační radioterapie je indikována v případě R1(R2) resekce. Dle radikality operace se aplikují dávky 50-66Gy/ 25-33 frakcí. Při postižení mediastinálních uzlin (N2+) není pooperační radioterapie mediastina paušálně indikována na podkladě negativního výsledku studie LungART, 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, kontraindikace nebo intolerance adjuvantní systémové terapie.

EGFR mutovaný NSCLC:

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

Imunoterapie v neoadjuvantní léčbě:

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC klinického stádia II-IIIa, který má expresi PD-L1 $\geq 1\%$ (CheckMate 816). Neoadjuvantní nivolumab s chemoterapií vedl k významně delšímu přežití bez progresu nádoru a vyššímu procentu pacientů s patologickou kompletní odpovědí než samotná chemoterapie. Přidání nivolumabu k neoadjuvantní chemoterapii nezvýšilo incidenci nežádoucích účinků ani neztížilo proveditelnost operace.

Imunoterapie v adjuvantní léčbě:

Atezolizumab je na podkladě výsledků studie IMpower010 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.

Pembrolizumab je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC stádia II-IIIb, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny na základě studie PEARLS/Keynote-091.

8.1.3.2 Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

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

V případě konkomitantní radioterapie se standardně aplikuje dávka 60 – 66 Gy/30 - 33 frakcí. Ozařování by mělo být zahájeno ideálně s 1. až 2. cyklem CHT.

V případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozáření 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, při podávání 3 a více cyklů hrozí u chemorezistentních případů progresu bez možnosti následné radikální RT (Curran, Fournel, Zatloukal) (IIA). 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. 18-20x2,75Gy, 20-22x2,5Gy).

Konsolidační (adjuvantní) imunoterapie:

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

Stadium IV (IVA = T jakékoli, N jakékoli, M1a,b, IVB = M1c) a stadium IIIb nebo IIIc (pokud není možná konkomitantní CRT nebo je radioterapie kontraindikována)

Léčba je indikována u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS 0-2 podle ECOG) a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců. Před rozhodnutím o typu léčby je nutno znát: stav EGFR, ALK, ROS-1, exprese PD-L1

Neskvamozní NSCLC:Neskvamozní NSCLC s prokázanou řídící mutací:**NSCLC EGFR+**

První linie léčby: osimertinib, afatinib, erlotinib, gefitinib, dacometinib (§16)

Druhá a další linie léčby:

- **T790M pozitivita:** osimertinib (pokud nebyl v I. linii)
- **T790M negativita:** chemoterapie (chemo/imunoterapie, imunoterapie §16)

Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (erlotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii.

NSCLC ALK+

- První linie léčby: alektinib, brigatinib, krizotinib (lorlatinib §16)
- Druhá a další linie léčby:
- Po progresi na chemoterapii: krizotinib
- Po progresi na krizotinibu: alektinib, brigatinib
- Po progresi na alektinibu nebo ceritinibu: lorlatinib
- Po selhání cílené léčby: chemoterapie (chemo/imunoterapie, imunoterapie §16)

NSCLC ROS1+: entrectinib, krizotinib (§16), (lorlatinib) (§16)

NSCLC BRAF V600E : dabrafenib + trametinib (§16)

NSCLC NTRK+: entrectinib (§16), larotrectinib (§16)

NSCLC RET+: selperkatinib, pralsetinib (1. a vyšší linie v rámci §16)

NSCLC KRAS p.G12C: sotorasib ve 2. a vyšší linii léčby

HER2 mutace: trastuzumab deruxtecan ve 2. a vyšší linii léčby (§16)

Neskvamozní NSCLC bez prokázaných mutací a alterací genů:

- Imunoterapie u PD-L1 ≥50%:
 - pembrolizumab v monoterapii (IV. stádium)
 - atezolizumab v monoterapii (IV. stádium, v rámci §16) iv nebo sc
 - cemiplimab v monoterapii (stádium III nevhodný k RT, IV, v rámci §16)
- Imuno/chemoterapie:
 - pembrolizumab/karboplatina/pemetrexed (úhrada u PD-L1 TPS 1-100 %)
 - nivolumab/ipilimumab/2 cykly chemoterapie (úhrada 0-49%)
 - atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatina (§16)
 - atezolizumab/nab-paklitaxel/karboplatina (§16)

U pacientů s kontraindikací imunoterapie je možno přidat k platinovému dubletu bevacizumab.

Za standardní režim chemoterapie se považuje dvojkombinace cisplatinu nebo karboplatinu s jedním z následujících cytostatik: pemetrexed, docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, vinorelbin. Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná.

Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatinu nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70-75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty.

V léčbě 1. linie se doporučuje aplikace 4-6 cyklů, po 2. cyklu je vhodné přehodnotit k posouzení efektu léčby.

Udržovací léčba (maintenance therapy)

U lokálně pokročilého a metastazujícího NSCLC pemetrexed v udržovací léčbě (u pacientů, u kterých po 4 cyklech léčby 1. linií s platinovým dubletem nedošlo k progresi) prodloužuje medián přežití a PFS. Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresu nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

Skvamózní NSCLC (I. linie):

- Imunomonoterapie u PD-L1 exprese ≥ 50 %:
 - pembrolizumab v monoterapii (IV. stádium)
 - atezolizumab v monoterapii (IV. stádium)
 - cemiplimab v monoterapii (stádium III nevhodný k RT, IV, v rámci §16)
- Imunochemoterapie:
 - pembrolizumab/karboplatina/paklitaxel (úhrada u PD-L1 TPS 0-49 %) skvamózní
 - pembrolizumab/karboplatina/pemetrexed (úhrada u PD-L1 TPS 0-100 %) neskvamózní
 - nivolumab/ipilimumab/2 cykly chemoterapie (úhrada PD-L1 TPS 0-49 %)
 - durvalumab v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny (v rámci §16)

Za standardní režim chemoterapie se považuje dvojkombinace cisplatinu nebo karboplatinu s jedním z následujících cytostatik: docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, vinorelbin

Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná.

Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatinu nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70-75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty.

V léčbě 1. linie se doporučuje aplikace 4-6 cyklů, po 2. cyklu je vhodné přehodnotit k posouzení efektu léčby.

Druhá a další linie léčby

Standardem léčby pacientů se skvamózním i neskvamózním NSCLC progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je terapie checkpoint inhibitory, pokud nebyly použity v I. linii léčby. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab 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.

8.2 Léčba malobuněčného karcinomu plic

Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limitovaném prodloužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. Pro

konkomitantní chemoradioterapii nelze použít režimy s antracykliny. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extensivním. Ve stadiu extensivním je možné zvážit ozáření nitrohruďního residua v případě kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise mimohruďních metastáz.

Režimy I. linie:

- karboplatina + etopozid + atezolizumab s udržovací léčbou atezolizumabem
- karboplatina/cisplatina + etopozid + durvalumab s udržovací léčbou durvalumabem
- cisplatina + etopozid
- karboplatina + etopozid
- cisplatina + irinotekan

Režimy II. linie: topotekan, paklitaxel

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

chirurgie - hrudní chirurg
radioterapie - radiační onkolog
chemoterapie, terčová léčba, imunoterapie - klinický onkolog

10. Doporučení sledování:

Během 4 let po ukončení kurativní léčby je riziko recidivy v 6–10%, během 1–2. roku dochází většinou k lokoregionálnímu relapsu, po 2. roce vznikají spíše vzdálené metastázy. Riziko vzniku metachronního plicního nádoru je 1–6 %, stejné pro kuřáky i nekuřáky a neklesá s časem.

Sledování u pacientů po ukončené léčbě s radikálním záměrem s cílem:

- detekce léčitelného relapsu
- zjištění komplikací léčby (po RT), zajištění následné léčby
- vyhledání metachronních bronchogenních nádorů

1. rok

Kontroly ve 3 měsíčních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření), CT vyšetření a/nebo ZP a boční skiagram hrudníku po 6 měsících*, bronchoskopie dle zvážení sledujícího lékaře.

2. rok

Kontrola a CT vyšetření a/nebo ZP a boční skiagram hrudníku po 6 měsících*.

> 2 roky

Kontroly v ročních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření, CT vyšetření a/ZP a boční skiagram plic).

U podezřelých nálezů z CT vyšetření u pacientů po RT je možno provést – PET/CT, nutno potvrdit biotickým vyšetřením.

Krevní odběry (KO, biochemická vyšetření, nádorové markery), bronchoskopie, spirometrie a vyšetření na vzdálené metastázy individuálně

Individuální sledování u pacientů:

- se zvýšeným rizikem stanoveným pooperačně
- s vaskulární invazí
 - s postižením viscerální pleury
- po atypické resekcii

- nízce diferencované neuroendokrinní karcinomy
Tu větší než 4 cm, NX
- u pacientů po RT

*Časování CT v rámci doporučených intervalů individuálně podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Klinický onkolog, radiační onkolog, pneumoonkolog, po 5 letech remise praktický lékař

11. Literatura:

1. NCCN Guidelines version 1.2024 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
2. NCCN Guidelines version 2.2024 - Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
3. NCCN Guidelines version 1.2024 - Malignant Pleural Mesothelioma: www.nccn.org
4. NCCN Guidelines version 1.2024 - Thymomas and Thymic Carcinomas: www.nccn.org
5. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
6. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357.
7. S. Popat, P. Bass, C. Faivre-Finn, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2021)
8. A-M.C. Dingemans, M. Früh, A. Ardizzoni et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published in 2021 - *Ann Oncol* (2021)

1