https://doi.org/10.36290/vnl.2025.041

Přehled léčby plicního karcinomu ve schématech dle doporučení ESMO

Martin Svatoň
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK Plzeň

Plicní karcinom nadále svojí incidencí i mortalitou patří mezi první příčky zhoubných novotvarů v České republice. Správné rozhodnutí o léčbě je závislé na kvalitním stagingu, bioptickém vyšetření včetně prediktivních markerů, celkovém stavu pacienta a jeho komorbiditách a v neposlední řadě na přáních pacienta. Vzhledem k rozvíjejícím se léčebným možnostem je klíčové rozhodování ve zkušeném multidisciplinárním týmu (MDT), kdy v guidelines uvedená léčebná schémata jsou pro něj cenným vodítkem, ale ne vždy dogmatem. U malobuněčného plicního karcinomu (SCLC) lze u časných stadií zvažovat chirurgickou resekci doplněnou o chemoterapii. U lokálně pokročilého SCLC léčba spočívá s chemoradioterapii doplněné o následnou imunoterapii. Pokročilá stadia SCLC jsou pak obvykle léčená chemoimunoterapií. U nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) je nejčasnější stadium tumoru určeno k resekci. U vyšších operabilních stadií NSCLC (operabilitu posuzuje MDT) bez cílitelných mutací se obvykle volí neoadjuvantní chemoimunoterapie s následnou resekcí a případnou adjuvantní imunoterapií. U lokálně pokročilého inoperabilního NSCLC je metodou volby chemoradioterapie, případně doplněná (dle prediktivních markerů) o další léčbu. U metastazujícího onemocnění obvykle vybíráme z cílené léčby, imunoterapie či chemoimunoterapie. Léčebný tým by neměl opomíjet ani možnosti lokální léčby, tak i léčby podpůrné. V neposlední řadě musí mít léčebný tým dostatek zkušeností s léčbou navozených nežádoucích účinků.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, malobuněčný plicní karcinom, cílená léčba, imunoterapie.

Overview of lung cancer treatment according to ESMO recommendations

Lung cancer continues to rank among the top malignant neoplasms in the Czech Republic in terms of incidence and mortality. The correct decision about treatment depends on high-quality staging, biopsy examination including predictive markers, the patient's overall condition and comorbidities, and last but not least, the patient's wishes. Given the evolving treatment options, decision-making is key in an experienced multidisciplinary team (MDT), where the treatment schemes listed in the guidelines are a valuable guide, but not always dogma. In small cell lung cancer (SCLC), surgical resection plus chemotherapy may be considered in early stages. In locally advanced SCLC, treatment consists of chemoradiotherapy plus subsequent immunotherapy. Advanced stages of SCLC are usually treated with chemoimmunotherapy. In non-small cell lung cancer (NSCLC), the earliest stage of the tumour is intended for resection. For higher operable stages of NSCLC (operability is assessed by MDT) without targetable mutations, neoadjuvant chemoimmunotherapy is usually chosen with subsequent resection and possible adjuvant immunotherapy. For locally advanced inoperable NSCLC, the method of choice is chemoradiotherapy, possibly supplemented (according to predictive markers) with other treatments. For metastatic disease, we usually choose from targeted therapy, immunotherapy or chemoimmunotherapy. The treatment team should not neglect either local treatment options or supportive treatment. Finally, the treatment team must have sufficient experience with treatment-induced adverse effects.

Key words: NSCLC, SCLC, targeted therapy, immunotherapy.

Plicní karcinom patří se svojí incidencí blížící se počtu 7 000 osob za rok nadále mezi nejčastější nádorová onemocnění v České republice. Jeho mortalita je vysoká a má pouze mírně klesající tendenci i přes zvyšující se pětileté přežití, které nyní napříč stadii dosahuje cca

doc. MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK Plzeň
svatonm@fnplzen.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(4):224-227
Článek přijat redakcí: 27. 1. 2025
Článek přijat po recenzích: 6. 5. 2025

20 % (blíže lze najít v (1)). Vzhledem k tomu, že dle údajů Ministerstva zdravotnictví kouří tradiční tabákové výrobky nadále cca 1/4 populace starší 15 let, nelze čekat, že nastane dramatický úbytek pacientů s tímto onemocněním (2). Lepší přežití je spojeno s časným záchytem tohoto onemocnění, proto je vhodné motivovat současné kuřáky jednak k zanechání kouření, a jednak (plní-li vstupní kritéria) ke vstupu do programu časného záchytu karcinomu plic – tj. zejména daný věk a počet vykouřených cigaret (blíže viz https://www.prevenceproplice.cz/). Nicméně díky moderním léčebným postupům můžeme pozorovat zlepšující se výsledky přežití napříč stadii tohoto onemocnění (1).

Léčebná schémata se liší pro jednotlivé histologické typy plicního karcinomu (v základu malobuněčný plicní karcinom, skvamózní karcinom a adenokarcinom), tak i dle výsledku prediktivních markerů (exprese PD-L1 u nemalobuněčného plicního karcinomu, genetické vyšetření u adenokarcinomu), které v některých případech zásadně ovlivňují léčebný postup. Vzhledem k narůstajícímu počtu známých cílitelných mutací u plicního adenokarcinomu se pro tyto účely stále více využívá sekvenování nové generace (NGS), které umožňuje odečíst všechny potřebné genetické aberace v bioptickém vzorku najednou (3–7). V případě doporučení multidisciplinárním týmem (MDT) je možné genetické testování i u jiných typů plicních karcinomů (např. u nekuřáků se skvamózním karcinomem).

Nedílnou součástí nastavení správného léčebné postupu je i správný staging plicního karcinomu (s dominantní úlohou PET/CT a bronchoskopických metod), zhodnocení stavu pacienta a jeho preferencí. Vzhledem k léčebným možnostem napříč lékařskými obory (chirurgická léčba, radioterapie, onkologická léčba, lokální výkony, symptomatická a paliativní péče) je nedílnou součástí léčebných doporučení i MDT, který se snaží najít nejlepší léčebný postup pro daného konkrétního pacienta. Dále uvedená schémata tedy představují pouze obecnou kostru, kdy u daného konkrétního pacienta je na MDT, aby tyto léčebné možnosti co nejlépe přizpůsobil danému pacientovi „na míru".

Následující text se opírá o ESMO guidelines (3–6). Je případně doplněn o nové poznatky, které se do poslední verze těchto doporučení ještě nedostaly (s odkazem na danou studii). Tato doporučení nemusejí odrážet úhradu této léčby v České republice. Pro potřeby zjednodušení textu bude karcinom rozdělen na lokální onemocnění (odpovídá cca stadiím I a II), lokálně pokročilé onemocnění (cca stadium III) a metastatické onemocnění (stadium IV). Pro zjednodušení text též neobsahuje všechny možnosti – zejména pacienty kontraindikované z některých důvodů k léčebné metodě volby.

Nemalobuněčný plicní karcinom

U nejmenších lokálních tumorů se volí samotná resekce (případně stereotaktické ozáření) s následným sledováním. U pokročilejších tumorů je postupováno jako u operovatelného lokálně pokročilého onemocnění. Operační výkon by měl být proveden v pneumoonkochirurgickém centru (POCH) hrudním chirurgem. Je snaha vyhnout se pneumektomiím, pokud je to možné.

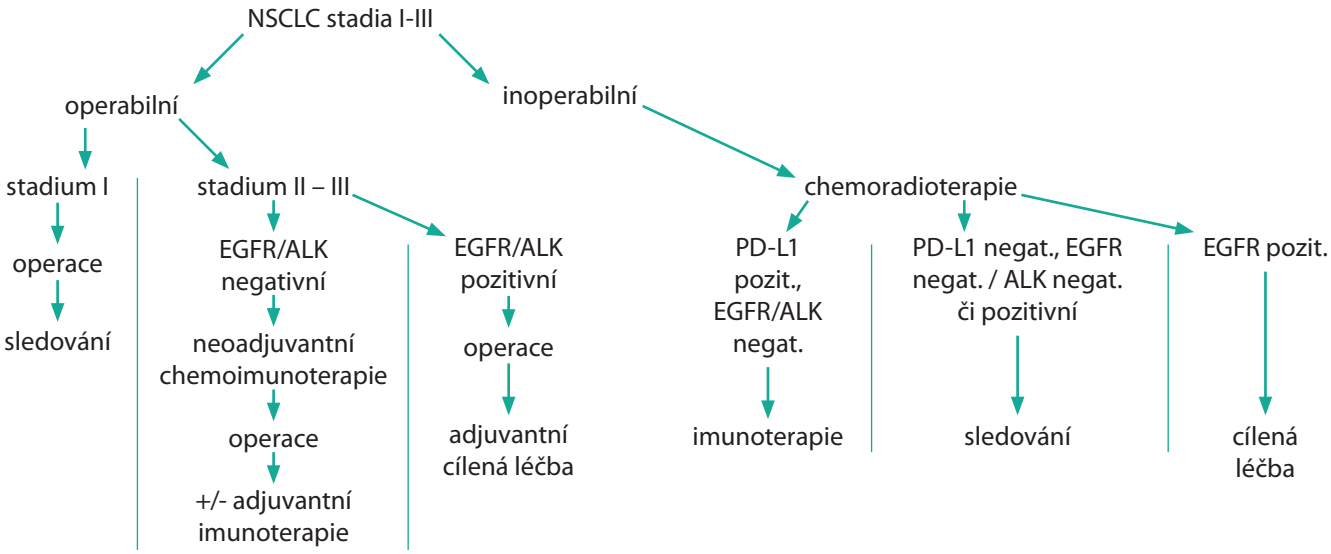
Lokálně pokročilé tumory lze rozdělit na operabilní a neoperabilní. Vybrat operabilní pacienty je zodpovědností MDT.

U operabilních tumorů je volena resekce spolu s celkovou léčbou. V současné době se nejčastěji jedná o neoadjuvantní chemoimunoterapii, na kterou může navázat adjuvantní imunoterapie (tzv. perioperativní přístup) (8). Adjuvantní chemoterapie +/- imunoterapie je pak spíše ponechána pro případy, kdy dojde k náhodnému průkazu postižení lymfatických uzlin z resekátu. U pacientů s mutacemi EGFR a ALK se volí adjuvantní cílená léčba (9). Adjuvantní radioterapie je ponechána většinou jen pro případ neradikálních resekcí. Chemoterapie spočívá v platinovém doubletu.

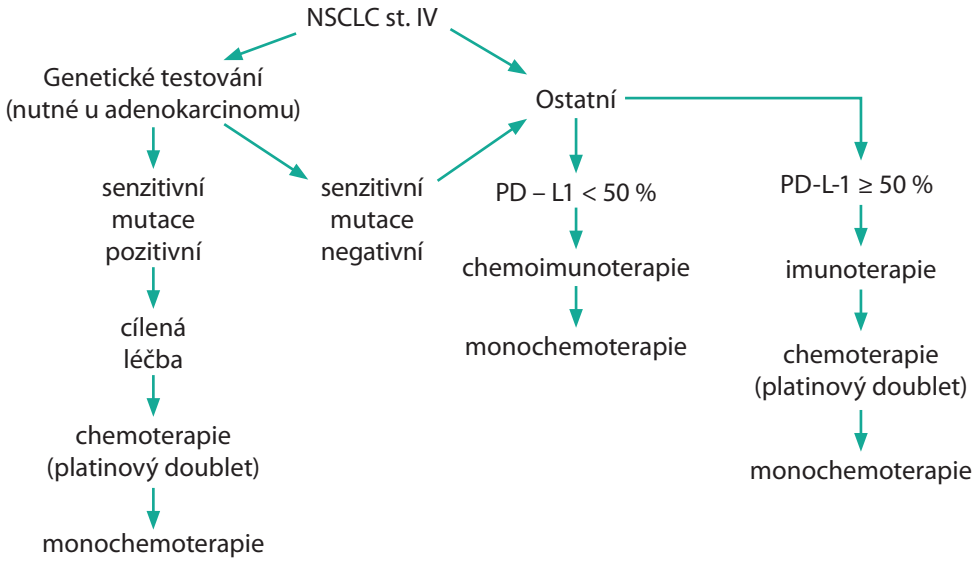
U inoperabilních tumorů je metodou volby konkomitantní chemoradioterapie, po které následuje při průkazu exprese markeru PD-L1 imunoterapie. U pacientů s EGFR mutacemi je nově možnost cílené léčby po chemoradioterapii (10). U pacientů s ALK mutacemi se po chemoradioterapii prozatím volí sledování.

S výjimkou oligometastatického onemocnění (kde uvažujeme o radikální léčbě kombinací systémové léčby a chirurgie/radioterapie) spočívá léčba metastatického NSCLC v podávání systémové léčby. Tu volíme dle histologie (pemetrexed se užívá jen u nonskvamózních karcinomů), výše exprese PD-L1 a genetického vyšetření (indikováno automaticky u všech neskvamózních karcinomů, u skvamózních pak

Obr. 1. *Lokální a lokálně pokročilý nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)*



Obr. 2. *Metastatický nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)*



na vyžádání MDT). Na základě tohoto pak volíme: cílenou léčbu při průkazu senzitivní mutace (pozn.: některé typy se užívají až pro druhou linii léčby), samotnou imunoterapii (při vysoké expresi PD-L1) či chemoimunoterapii (nižší exprese PD-L1 či riziko agresivního růstu tumoru). Pro každou možnost se obvykle nabízí několik léčebných modalit, kdy výběr je na MDT (a často krom některých charakteristik pacienta odráží i zvyklosti daného pracoviště). U EGFR je nově možnost i kombinace cílené léčby s chemoterapií či biologickou léčbou (11, 12).

Ve druhé linii se užívá obvykle chemoterapie (v některých případech pak i cílená léčba, pokud nebyla užita v první linii, a trastuzumab deruxtecan u HER2 mutací). Pokud nebyl v první linii užit platinový doublet, je volbou do druhé linie léčby, jinak volíme monochemoterapii (obvykle s docetaxelem). K docetaxelu lze zvážit přidání ramucirumabu či nintedanibu. Po vyčerpání těchto možností jsou poměrně omezená data pro užití některé další monochemoterapie.

Malobuněčný plicní karcinom

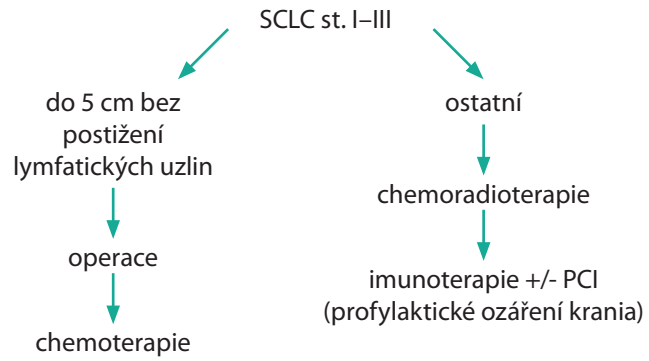
U menších lézí (do 5 cm) dokonale stagingově vyšetřených bez postižení lymfatických uzlin je metodou volby chirurgická resekce s adjuvantní chemoterapií (4 cykly etopsid + cisplatina).

U ostatních nemetastatických onemocnění, která se vejdou do jednoho ozařovacího pole (tzv. limited disease), je metodou volby konkomitantní (event. v případě horšího stavu pacienta sekvenční) chemoradioterapie (chemoterapie opět na bázi etoposidu a platinového derivátu). Následně je nově indikována imunoterapie durvalumabem (13). Dříve hojně užívaný koncept profylaktického ozáření krania (PCI) je s příchodem imunoterapie kontroverznější a některými MDT již není standardně využíván.

Standardem léčby pokročilého onemocnění (extensive disease) je v první linii léčby chemoimunoterapie spočívající ve 4 cyklech chemoterapie (etoposid + platinový derivát) a současné imunoterapii, která je podávána do progrese onemocnění. Od PCI se spíše ustupuje a je preferováno sledování pomocí MR mozku. V ojedinělých vybraných případech je MDT indikována konsolidační radioterapie.

V případě progrese nemoci je třeba rozlišit tzv. platinum senzitivní (nastal více než 3 měsíce od ukončení chemoterapie s platinou), či rezistentní (nastal do 3 měsíců) relaps. U platinum senzitivního relapsu se obvykle volí opět etoposid s platinovým derivátem. Naopak u rezistentního relapsu je třeba léčbu změnit – nejčastěji za topotecan.

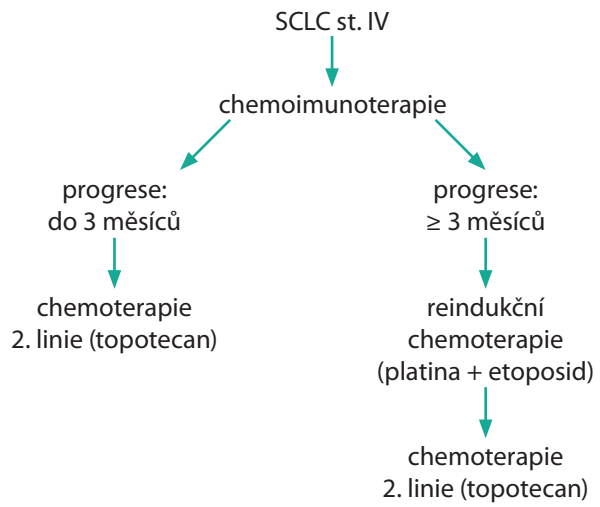
Obr. 3. *Lokální a lokálně pokročilý malobuněčný plicní karcinom (SCLC)*



Lokální výkony

U vybraných pacientů může být léčba podpořena lokálními výkony řešícími symptomatologii či nekontrolovatelný růst v daném konkrétním

Obr. 4. *Metastatický malobuněčný plicní karcinom (SCLC)*



místě. Patří mezi ně například bronchoskopická rekanalizace dýchacích cest či zavádění stentů, léčba fluidothoraxu, řešení syndromu horní duté žíly, řešení stenóz jícnu, terapie při kostních metastázách (např. denosumab), paliativní ozáření, paliativní operační výkony, lokální řešení jaterních metastáz apod. Vzhledem k zapojení řady lékařských disciplín do této problematiky je opět vhodné, aby měl tým starající se o pacienty s plicním karcinomem potřebné napojení na související obory.

Podpůrná a paliativní péče

Nedílnou součástí léčby plicního karcinomu ihned od počátku léčby je i podpůrná léčba řešící jednak obtíže pacienta a vzniklé doprovodné projevy onemocnění (např. paraneoplastické jevy, pneumonie za stenózou, fraktury apod.), tak i komplikace vzniklé samotnou terapií (např. radiační pneumonitis, febrilní neutropenie, zvracení, autoimunitní nežádoucí účinky imunoterapie apod.). Vhodné je též disponovat službami klinického psychologa pro poskytnutí duševní podpory nemocnému. Je prokázáno, že kvalitativní podpůrná léčba sama o sobě dokáže nejen zlepšit kvalitu života onkologických pacientů, ale i prodloužit jejich život (14). V neposlední řadě by léčebný tým měl dokázat pacientovi nabídnout plán na péči při terminální fázi onemocnění.

Výhled do budoucna

Lze očekávat, že u senzitivních mutací, kde se užívá prozatím cílená léčba pouze v druhé linii léčby (HER2, KRAS) se posune tato léčba do linie první (15, 16). Rovněž lze předpokládat rozšíření snahy o využití cílené léčby i pro pacienty s podtypy řídících mutací, pro které tato možnost zatím neexistovala (např. BRAF non V600E, KRAS non G12C apod.) (16, 17). Zda se prosadí cílená léčba u vzácnějších mutací i u nižších stadií NSCLC není zatím jasné – je poměrně obtížné pro tyto skupiny pacientů docílit potřebné velikosti souboru pro studie fáze III. Dále lze očekávat, že bude vyvinuta snaha přinést imunoterapii i pacientům s NSCLC po chemoradioterapii, kteří nyní ne a neplní některá indikační kritéria durvalumabu (konkomitantní režim, PD-L1 pozitivita) (18). Slibně se jeví též příchod antibody drug conjugates (ADC) (19). U některých léčebných režimů bude daní vyšší toxicita, kdy zejména reakce spojené s podáním některých nových léčiv vyžadují i schopnost případného zajištění lůžka intenzivní péče (a optimálně i zároveň zkušenost s touto skupinou nemocných) pro pacienty na aktivní léčbě (20).

Závěr

Diagnostika i léčba plicního karcinomu doznala v posledních letech značných změn, které vedly ke zlepšení přežití pacientů i snaze o jejich léčbu více „na míru." Významnou úlohu v péči o pacienty s plicním karcinomem hraje MDT. Léčba pacientů je komplexní a zahrnutí všech jejích možností (včetně léčby podpůrné) a případné řešení jejich komplikací vyžaduje úzké napojení léčebného týmu na další potřebné specialisty. Výhled do brzké budoucnosti ukazuje na neutichající léčebný boom v této oblasti.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: **Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti SURG. Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPl, 00669806. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Internet [cit. 25/1/2025]. Available from www.svod.cz.
2. Csémy L, Dvořáková Z, Fialová A, et al. Národní výzkum užívání tabáku a alkoholu v České republice, Státní zdravotní ústav: Praha 2024. ISBN 978-807071-450-8.
3. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-853.
4. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021; 32(12):1637-1642.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. 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.
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. 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.
7. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2024;35(7):588-606.
8. Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C, Timotheadou E. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. Cancers (Basel). 2024;16(9):1619.
9. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024; 390(14):1265-1276.
10. Lu S, Kato T, Dong X, et al. N Engl J Med. 2024;391(7):585-597.
11. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948.
12. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024;391(16):1486-1498.
13. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;391(14):1313-1327.
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363(8):733-42.
15. Nützinger J, Bum Lee J, Li Low J, et al. Management of HER2 alterations in non-small cell lung cancer – The past, present, and future. Lung Cancer. 2023;186:107385.
16. Oya Y, Imaizumi K, Mitsudomi T. The next-generation KRAS inhibitors – What comes after sotorasib and adagrasib? Lung Cancer. 2024;194:107886.
17. Li MSC, Mok KKS, Mok TSK. Developments in targeted therapy & immunotherapy-how non-small cell lung cancer management will change in the next decade: a narrative review. Ann Transl Med. 2023;11(10):358.
18. Cortiula F, Reymen B, Peters S, et al. Immunotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: state of the art and novel therapeutic approaches. Ann Oncol. 202;33(9):893-908.
19. Passaro A, Jänne PA, Peters S. Antibody-Drug Conjugates in Lung Cancer: Recent Advances and Implementing Strategies. J Clin Oncol. 2023;41(21):3747-3761.
20. Zhang X, Guo Y, Ji Y, et al. Cytokine Release Syndrome After Modified CAR-NK Therapy in an Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patient: A Case Report. Cell Transplant. 2022;31:9636897221094244.