

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Karcinom plic

Lung cancer

Kolektiv autorů

Toto supplementum vyšlo s podporou firmy Roche.



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 34 | 2021 | Supplementum I



TECENTRIQ® ▼

atezolizumab

UDĚLEJTE VÍCE PRO SVÉ PACIENTY S NSCLC



TECENTRIQ® 1200 mg je v monoterapii hrazen k léčbě lokálně pokročilého (stadium IIIB) nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií.

Podrobné podmínky úhrady najdete na www.sukl.cz.

TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka: atezolizumab **Indikace:** *Uroteliální karcinom:* Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. *Nemalobuněčný karcinom plic:* 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (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. *Malobuněčný karcinom plic:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. *Hepatocelulární karcinom:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neužívali systémovou léčbu. **Dávkování:** *Monoterapie:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1200 mg, a po něm bevacizumab. *V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21 denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1200 mg, po které následuje bevacizumab, paklitaxel a pak etoposid se dále podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1200 mg. *V kombinaci s bevacizumabem:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg, po které následuje bevacizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podané formou intravenózní infuze každé tři týdny. **Způsob podání:** Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde k progresi onemocnění, ke ztrátě klinického přínosu nebo k nezvládnutelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti v první linii UK a první linii NSCLC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjištělnosti biologických účinků přípravku má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucích účinků je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích účinků a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Opatření specifická pro použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jicových varů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické léčivé interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické léčivé interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, horečka, vyrážka, kašel, průjem, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, astenie, zvracení, pruritus, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. **Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými látkami byly** anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, průjem, alopecie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus a hypertenze. U $< 1\%$ pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofosfátemie, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a těžké kožní nežádoucí účinky. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospekch kojení pro dítě a prospekch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzavěrem z butylové pryže a hliníkovým uzavěrem s plastovým akvamaniovým odtrhávacím víčkem obsahující 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. Registrační číslo: EU/1/17/1220/001. **Poslední revize textu:** 30.04.2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNG SOL 1X20ML (kód SUKL: 0222461) je v monoterapii hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNG SOL 1X14ML (kód SUKL: 0238583) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlazit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.



Obsah | Contents

Editorial	S4
PŘEHLEDY REVIEWS	
Karcinom plic – diagnostika a časný záchyt	S6
Lung cancer – diagnosis and early detection Skříčková J., Nebeský T., Kadlec B., Hejduk K., Májek O., Vašáková M., Čierná Peterová I.	
Role multidisciplinárneho tímu a molekulárneho tumor boardu v liečbe pacienta s karcinomem plic	S20
The role of multidisciplinary team and molecular tumor board in the treatment of a patient with lung cancer Grell P., Bořilová S., Bílek O., Kiss I.	
Prediktivní testování u nemalobuněčného karcinomu plic	S29
Predictive testing in non-small cell lung carcinoma Dundr P., Matěj R., Němejcová K., Bártů M., Stružinská I.	
Chirurgická léčba karcinomu plic	S35
Surgical treatment of lung cancer Jedlička V.	
Nové možnosti léčby časného a lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic	S43
New treatment modalities in the early stage and locally advanced non-small cell lung cancer Krejčí D., Třebický F., Fanta J., Opálka P., Pauk N.	
Cílená terapie nemalobuněčného plicního karcinomu	S48
Targeted therapy of non-small cell lung cancer Svatoň M.	
Imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic	S54
Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer Bílek O., Bořilová S., Grell P., Kiss I.	
Pokroky v léčbě malobuněčného karcinomu plic	S66
Advances in the therapy of small cell lung cancer Vrána D.	
Budoucnost léčby karcinomu plic	S71
Future of lung cancer treatment Petruželka L., Špaček J., Křížová I.	

Editorial

Léčba především nemalobuněčných plicních karcinomů (non-small cell lung cancer – NSCLC) zaznamenala snad největší pokrok mezi všemi solidními nádory. Preklinické a klinické novinky se objevují téměř „každý den“. Každá přehledná publikace se tak může jevit při svém vydání jako zastaralá. Opak je pravdou. Shrnutí a zejména názory nové generace odborníků jsou klíčem k budoucnosti. Je zásluhou *Klinické onkologie* jako vůdčího odborného časopisu v české onkologii, že umožnila v celé šíři prezentovat odborné názory na aktuální problematiku plicních karcinomů.

Kapitola *Karcinom plic – diagnostika a včasný záchyt* je klíčem k posunu léčby do časných stadií, která jsou stále v menšině. Záchyt preklinických stadií pomocí molekulární detekce i při propracované metodice tekutých biopsií je stále klinickou iluzí a je třeba zabránit předčasnému zneužití někdy falešně proklamované diagnostiky „z kapky krve“. Klíčem k časné diagnostice je i přes řadu kontroverzí adresný screening. Záchyt časných stadií přispěje k nárůstu chirurgických intervencí a v kombinaci s adjuvantní léčbou významně zvýší šanci na dlouhodobé přežití. Při předpokládaném nárůstu indikací adjuvantní léčby nemusí dojít k proklamovanému razantnímu ušetření nákladů na inovativní léčbu. Cílená terčová léčba a imunoterapie

se posunou do časnějších stadií. Příkladem nových indikací adjuvantního podání jsou výsledky klinické studie ADAURA [1]. Výsledky randomizované studie fáze II NEOSTAR [2] jsou předpokládány pro neoadjuvantní a adjuvantní indikace check point inhibitorů.

Při rozvoji precizní genomické medicíny zasáhl klinickou onkologii exponenciální nárůst medicínských informací. Důsledky trvalého nárůstu vědeckých informací odhadl v 80. letech 20. století profesor Vladimír Vondráček: „Věda se rozrostla katastrofálně, tragicky. Nelze zvládnout všechny informace oboru, ani jejich poměrně malou část. Z toho resultují pro některé osoby těžké výčitky. Je obtížné stanovit ideální typ moderního vědeckého pracovníka, jeho rozložení vědomostí. Svůj obor samozřejmě má znát, některé jeho části intenzivně, ale má mít i určité všeobecné vzdělání a doplňovat si je, aby mohl pochopit někdy neočekávané souvislosti a vztahy [3].“ Nárůst nových medicínských informací přináší nárůst individuálních řešení klinických situací, které vyžadují mezioborový přístup. Klíčem rozhodovacího procesu při indikaci chirurgické intervence a časové sekvence multimodální léčby časného a lokálně pokročilého NSCLC je proto rozhodnutí multidisciplinárního týmu (MTD), viz kapitola *Role multidisciplinárního týmu a molekulárního*

tumor boardu v léčbě pacienta s karcinomem plic. Kapitoly *Chirurgická léčba karcinomu plic* a *Nové možnosti léčby časného a lokálně pokročilého NSCLC* jsou zpracovány ve sborníku odděleně, ale z pohledu multidisciplinarity spolu úzce souvisejí. Pokud MTD stanoví kurativní (radikální) léčebný cíl, je adekvátní využití všech léčebných modalit v předem plánované návaznosti klinickou povinností. Jedinou zárukou ukončení „necíleného podávání cílené léčby“ je klinická utilizace personalizované a precizní onkologie. Precizní onkologie se neobejde bez komprehenzivního molekulárního vyšetření zahrnujícího sekvenování nové generace (new generation sequencing – NGS), transkriptomiku a analýzu proteinů a další omické metody. Bez dostupné, adekvátně prováděné molekulární diagnostiky není možné rozhodovat o výběru cílené léčby. Výběr a zahájení léčby bez určení prediktivních biomarkerů nebudou v brzké budoucnosti možné. Neprovedení molekulárního vyšetření může nemocného poškodit. Příkladem jsou nemalobuněčné plicní karcinomy, kde se výběr správné léčby neobejde bez molekulární subklasifikace (mutace *EGFR*, *ALK*, *ROS* a další). Neznalost přítomné aberace může nemocnému významně snížit šanci na dlouhodobé přežití. Pro kliniku je proto kapitola *Prediktivní testování u nemalo-*

Tab. 1. Terapeutické armamentarium cílené terčové léčby nemalobuněčných karcinomů plic.

Typ aberace						
<i>EGFR</i>	<i>ALK</i>	<i>ROS1</i>	<i>BRAF</i>	<i>NTRK</i>	<i>MET ex 14</i>	<i>RET</i>
erlotinib	krizotinib	krizotinib	dabrafenib trametinib	larotreklinib	kapmatinib	selperkatinib
gefitinib	ceritinib	entrektrinib	vemurafenib cobimetinib	entrektrinib	krizotinib	pralsetinib
afatinib	alektinib	ceritinib	enkoraferinib	repotrektrinib	tepotinib	
osimertinib	brigatinib	brigatinib			savolitinib	
	lorlatinib	lorlatinib			kapozantinib	
	ensartinib	kapozantinib				
		repotrektrinib				

buněčného karcinomu plic povinnou četbou. Výskyt některých aberací je relativně prevalenčně omezený (např. ALK fúze < 5 %), ale efekt terčové léčby je vzhledem k její precizní definici dramaticky lepší ve srovnání s nádory, u kterých nebyla molekulární aberace detekována. Dobrou zprávou je, že paralelně s identifikací nových řídicích molekulárních aberací přibývají cílené terčové léky. Postupná implementace všech inovativních terčových léků (tab. 1) do terapeutického armamentaria malobuněčných karcinomů plic je cestou prodlužující přežití nemocných. Tab. 1 zahrnuje léky povolené FDA a nevyjadřuje současný stav registrace a indikačních doporučení jednotlivých léků v ČR [4].

Problematické terčové léčby NSCLC je ve sborníku věnována samostatná kapitola *Cílená léčba malobuněčného karcinomu plic*.

„Znovuobrození“ imunoterapie patří mezi zásadní události poslední doby, a proto jí byla věnována samostatná kapitola, a sice *Imunoterapie v léčbě malobuněčného karcinomu plic*. Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce, „check point inhibitory“, se staly nepostradatelnou modalitou onkologické léčby. Jedná se o terapeutickou modalitu s odlišnými mechanismy účinku oproti chemoterapii a cílené terčové léčbě, která má odlišný profil nežádoucích účinků a vyžaduje odlišný management. Přesná (precizní) imunoterapie je zatím iluzorní. Imunoterapie je sice účinná například solidními nádory, ale hrdlo účinnosti je poměrně úzké a léčebné odpovědi lze zatím dosáhnout jen u 20–35 % léčených pacientů. Širší hrdlo účinnosti je u nejvíce imunogenních nádorů, jako jsou maligní melanomy, renální a plicní karcinomy. Limitací této inovované terapeutické modality je absence širší palety prediktivních biomarkerů a imunomarkerů. Roztříštěná metodika stanovení exprese PD-L1 je příkladem nevhodným k následování. Pravděpodobnost léčebné odpovědi se zvyšuje s narůstající expresí PD-L1, ale u některých PD-L1 negativních nádorů lze navodit léčebnou

odpověď. Řešením není prohlásit expresi PD-L1 za zbytečný a nepotřebný biomarker. Do doby, než budou definovány a klinicky validovány inovativní imunoprediktory, zůstane exprese PD-L1 klinickým klíčem imunopredikce pro PD-L1 inhibitory. Identifikace a validace dalších prediktorů je proto klinickou urgencí. Budoucnost imunopredikce není v izolovaném, ale naopak v kombinovaném využití prediktorů při utilizaci informací z nádoru a nádorového mikroprostředí, ale i periferního imunomu a imunologické charakteristiky hostitele nemoci, vč. jeho mikrobiomu. Úvahy o aplikaci kombinované immunochemoterapie v 1. linii bez potřeby znalosti exprese PD-L1 je cestou, jak zahubit precizní imunoterapii. Odborná lékařská veřejnost zastoupená odbornými společnostmi bude vždy nezávisle formulovat své názory a doporučení. Cílem je zvýšení indikačního hrdla, zvýšení účinnosti a eliminace rizik nežádoucích projevů. Imunoterapie check point inhibitory působí bez ohledu na lokalizaci a typ tkáně. V některých indikacích je možné imunoterapii považovat za nádorově, lokalizačně a histologicky agnostickou léčbu. Aktuální kontroverzní otázky imunoterapie (primární, sekundární rezistence, hyperprogrese, hypotoxicitá, doba podávání, reindukce) musejí být též urgentně řešeny. Aplikace precizní medicíny vyžaduje změnu klinického myšlení – nejedná se o výběr nejlepší léčebné modality, ale o výběr (optimální) léčby pro každého nemocného.

Většina odborných textů se zabývá problematikou NSCLC. Léčba malobuněčných karcinomů plic nezaznamenala v posledních téměř 20 letech žádné zásadní změny. Chemoterapie se prakticky nezměnila, ale stále zůstává klíčovou systémovou modalitou. Pro uplatnění cílené terčové léčby chybí targetabilní genové aberace. Výsledky kombinace chemoterapie s check point inhibitory [5,6] jsou po dlouhém čekání konečně pozitivní. Modulovaná imunoterapie, imunokonjugáty, PARP inhibice, identifikace targetabilních epigenetických struk-

tur v kontextu NGS vyžadují větší výzkumné nasazení. Zařazení kapitoly *Pokroky v léčbě malobuněčného karcinomu plic* je proto víc než nutné.

Závěrem uvádím vlastní nezávislou předpověď budoucího využití chemoterapie, imunoterapie a terčové léčby v léčbě malobuněčných plicních karcinomů po roce 2025:

- více než 70 % nemocných bude v průběhu onemocnění léčeno imunoterapií;
- více než 40 % nemocných bude léčeno cílenou terčovou léčbou v 1. linii;
- dojde k útlumu indikací samostatné chemoterapie v 1. linii léčby.

Vlastní predikce budoucího využití chemoterapie, imunoterapie a terčové léčby u malobuněčných plicních karcinomů po roce 2025:

- více než 50 % nemocných se solidními nádory bude léčeno imunoterapií v průběhu onemocnění;
- chemoterapie zůstane klíčovou modalitou léčby;
- novou klinickou systémovou modalitou se stanou imunokonjugáty.

Literatura

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382: 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
2. Cascone T, William WN, Weissferdt A et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* 2021; 27(3): 504–514. doi: 10.1038/s41591-020-01224-2.
3. Vondráček V. Úvahy psychologicko-psychiatrické. Praha: Avicenum 1981.
4. NCCN clinical practice guidelines in oncology. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. IMpower133 Study Group. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
6. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1929–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika
1. LF UK, VFN a ÚVN v Praze

Karcinom plic – diagnostika a časný záchyt

Lung cancer – diagnosis and early detection

Skříčková J.¹, Nebeský T.², Kadlec B.¹, Hejduk K.³, Májek O.³, Vašáková M.⁴, Čierná Peterová I.⁵

¹ Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

² Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

³ Národní screeningové centrum, ÚZIS ČR Praha a Institut biostatistiky a analýz, LF MU Brno

⁴ Pneumologická klinika 1. LF a FTN Praha

⁵ Plicní ambulance, Brandýs n. L.

Souhrn

Rozhodování o léčbě nemocného s karcinomem plic se odvíjí od klinického stadia onemocnění, morfologické diagnózy, vyšetření prediktivních markerů a celkového klinického stavu; přihlížet se musí i k přání dobře informovaného pacienta. Přesně provedená diagnostika má zásadní význam pro další osud nemocného s karcinomem plic. Epidemiologie karcinomu plic souvisí se spotřebou cigaret. Riziko onemocnění se zvyšuje s množstvím vykouřených cigaret. Relativní riziko u kuřáků je 22,4, u velmi silných kuřáků s náloží větší než 25 balíčkoků může dosahovat hodnoty až 50. Většina případů karcinomu plic se zachytí ve fázi pokročilého onemocnění, kdy již není možná operace a někdy ani jiné aktivní způsoby léčby. Zásadní význam pro snížení úmrtnosti na karcinom plic má vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách, což vede k záchytu tohoto onemocnění v nízkém stadiu, kdy je nádor operabilní.

Klíčová slova

karcinom plic – diagnostika karcinomu plic – screening karcinomu plic

Summary

Decisions about the treatment of a patient with lung cancer depend on the clinical stage of the disease, morphological diagnosis, examination of predictive markers and overall clinical condition; the wishes of a well-informed patient must also be taken into account. Accurate diagnosis is essential for the future of a patient with lung cancer. The epidemiology of lung cancer is related to cigarette consumption. The risk of the disease increases with the number of cigarettes smoked. The relative risk for smokers is 22.4, for very heavy smokers with a load of more than 25 packets, it can reach up to 50. Most cases of lung cancer are caught in the advanced stages of the disease, when surgery and sometimes other active treatments are no longer possible. Searching for lung cancer in at-risk groups is essential for reducing lung cancer mortality, leading to the detection of the disease at a low stage when the tumor is operable.

Key words

lung cancer – lung cancer diagnosis – lung cancer screening

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a TBC
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: skrickova.jana@fnbrno.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko202156

Úvod

Rozhodování o léčbě nemocného s karcinomem plic se odvíjí od klinického stadia onemocnění, morfologické diagnózy, vyšetření prediktivních markerů, celkového klinického stavu a přihlížet se musí i k přání dobře informovaného pacienta. Přesně provedená diagnostika má zásadní význam pro další osud nemocného s karcinomem plic.

Příznaky lokálně pokročilého karcinomu plic

Vzhledem k tomu, že plicní tkáň má málo senzitivních zakončení a plíce mají velkou kompenzační schopnost, přichází většina nemocných poprvé k lékaři s příznaky. A pokud jsou přítomny příznaky, jedná se o pokročilé onemocnění. Přesto jsou nemocní často odesíláni s příznaky karcinomu na nejruznější vyšetření, než je indikován skiagram hrudníku. Znalost příznaků karcinomu plic vede k tomu, že potřebná další vyšetření jsou zahájena dříve [1].

Bolesti na hrudníku

Bolesti na hrudníku vznikají při invazi nádoru do parietální pleury, svalstva, žeber nebo kůže. Bolest na hrudníku zjistíme při správně odebrané anamnéze u 40 % nemocných. Je neurčitěho charakteru, často je vázána na kašel a nádech.

Zvláštní lokalizaci představuje plicní hrot – zde přistupuje k výše jmenovaným strukturám ještě plexus brachialis, jehož poškození prorůstajícím nádorem nebo infiltrovanými uzlinami může nemocnému způsobit kruté bolesti horní končetiny, a krční sympatická pletěň. Pacienti s tímto typem plicního karcinomu zvaným Pancoastův tumor jsou někdy zpočátku vyšetřováni a léčeni ortopedicky nebo neurologicky. Pancoastův tumor může mít ještě další projevy – Hornerův (Claude Bernardův-Hornerův) syndrom (mióza – ptóza – enoftalmus) z poškození krční sympatické pletěně a syndrom horní duté žíly [1–4].

Chrapot

Chrapot je jedním z nejčastějších symptomů spojených s lokálním šířením karcinomu. Nervus laryngeus recurrens ovládající levou hlasivku vychází z krční míchy, obtáčí velké cévy a vrací se k hlasivkám;

ve svém mediastinálním úseku tedy může být ohrožen rostoucím nádorem nebo i zvětšenými uzlinami. Chrapot způsobený útlakem rekurentu a parézou hlasivky není doprovázen známkami infekce horních cest dýchacích ani bolestí v krku [1–4].

Syndrom horní duté žíly

Na opačné straně hrudníku probíhá v. cava superior drénující hlavu a horní končetiny. Dojde-li k invazi tumoru na pravou stranu krku nebo zvětšení tamních uzlin, může dojít k syndromu horní duté žíly, jenž se projevuje nejprve distenzí krčních žil a později otokem obličeje a krku (Stokesův límec) s cyanózou (obr. 1) [1–4].

Polykací obtíže

Polykací obtíže vznikají v rámci regionální progresy nádoru při zúžení jícnu [1–4].

Dušnost

Dušnost bývá přítomna u 30 % nemocných s karcinomem plic, především starších. Může být podmíněna růstem samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku, který je takového rozsahu, že utlačuje plicní parenchym. Dušnost může být i důsledkem sekundární anemie [1–4].

Mimoplicní příznaky karcinomu plic

I když bronchogenní karcinom může metastazovat do kteréhokoli orgánu, nejnapadnější projevy vyvolávají metastázy do CNS (neurologické či psychické poruchy), do skeletu (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřeně (anemie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté i četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé. Někdy se metastázy do jater mohou projevit ikterem a další hepatobiliární symptomatologií [1–4].

Fyzikální nález

Fyzikální nález na hrudníku bývá často normální. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním, zkráceným poklepem, trubicovým dýcháním, přízvučnými chrůpky. Vymizelé dýchání a zkrácený poklep svědčí o přítomnosti pleurálního výpotku. Nálezem nepřiliší vzácným jsou i pískoty a vrzoty,



Obr. 1. Syndrom horní duté žíly.

kteří mohou být slyšitelné nad jednou nebo oběma plícemi. Cíleně musíme vyšetřovat i lymfatické uzliny, především nadklíčkové, za kývači a v podpažních jamkách. Na základě nálezu zvětšených jater, někdy s nerovným okrajem, můžeme usuzovat na metastatické postižení. Symptomatologie pak odpovídá rozsahu a propagaci nádoru [1,4].

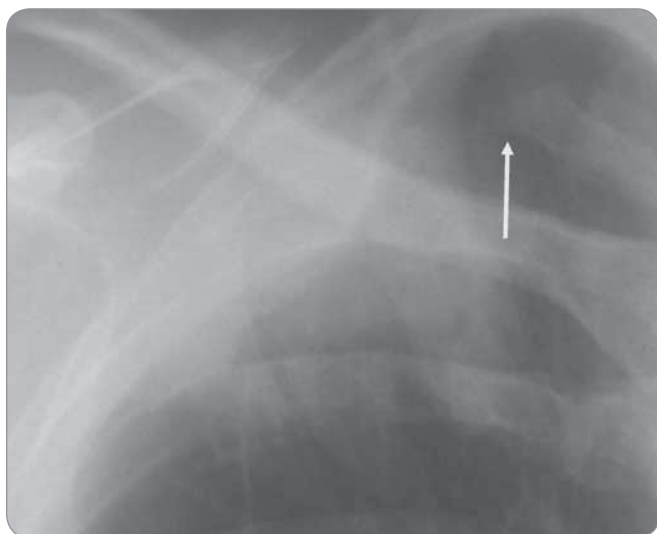
Diferenciální diagnostika

Podobný klinický obraz jako bronchogenní karcinom mohou mít také některé další plicní nádory, některé formy nespecifických plicních zánětů, některé formy tuberkulózy; tuberkulóza plic se výjimečně může vyskytovat společně s bronchogenním karcinomem.

Obecně platí, že v případě, kdy se dostupnými vyšetřovacími metodami nepodařilo určit, o jaké postižení plic jde a trvá naléhavé podezření na bronchogenní karcinom, je indikována torakotomie. Samozřejmě jen v případě, že nález po zhodnocení lokoregionálního rozsahu a přítomnosti vzdálených metastáz je operabilní a nemocný je z hlediska plicních funkcí schopen resekčního zákroku na plicích. Pro nemocného je totiž menším rizikem chirurgické odstranění rezidua po bronchopneumonii než ztráta čas sledováním neověřeného bronchogenního karcinomu [1,4].

Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu plic

Moderní zobrazovací metody ve srovnání s klasickými, kam řadíme skiagrafii, mají vyšší prostorové a časové rozli-



Obr. 2. Destrukce žebra prorůstajícím nádorem.



Obr. 3. Výpočetní tomografie – sken karcinomu plic.

šení. Mezi moderní zobrazovací metody dnes řazené do diagnostických algoritmů počítáme ultrazvuk (UZ) a především výpočetní tomografii (computed tomography – CT) doplněnou o vyšetření s vysokým rozlišením (high resolution computed tomography – HRCT). Pro své vysoké měkkotkáňové rozlišení nachází využití v diagnostice bronchogenního karcinomu i magnetická rezonance (MR), i když jen ve specifických indikacích. Dále sem řadíme pozitronovou emisní tomografii (PET), která je využívána jako součást hybridních zobrazovacích metod (PET/CT nebo PET/MR). Biopsie navigovaná pod CT kontrolou je rutinní součástí vyšetřovacích metod [4].

Projevy karcinomu plic v zobrazovacích metodách

Primární plicní karcinom je obvykle solitární, nicméně jej relativně často můžeme zachytit až ve stadiu metastatické diseminace. Z pohledu zobrazení se karcinomy plic dělí na tumory periferní a centrální. Za periferní nádory považujeme ty, které vznikají periferně od plicního hilu, centrální tumory vznikají v oblasti hilu či v jeho těsné blízkosti.

Přibližně 40 % plicních nádorů se nachází periferně, vznikají za úrovní segmentárních bronchů. Jedinou jejich známkou je pak zastínění ložiskového charakteru na snímku plic. Karcinomy o velikosti < 1 cm jsou na snímku plic zřídka zastíněny. Multidetektorová výpočetní tomografie umožňuje detekci

i menších ložisek. Zásadní zobrazovací známkou u centrálních nádorů je zvětšení hilu a kolaps či konsolidace plicní tkáně periferně od tumoru [4,5].

Skiagrafie (skiagram hrudníku)

Sumační zobrazení trojrozměrného objektu je dostupné, levné a opakovatelné, s nízkou radiační zátěží. Je časově nenáročné. Jeho nevýhodou je poměrně malé prostorové rozlišení, které je podmíněno mimo jiné již zmíněnou sumací. Tu částečně odstraňujeme dvěma projekcemi na sebe kolmými a tvrdou snímkovací technikou. Díky digitalizaci má dnes hodnotící lékař a klinický pracovník vše v elektronické podobě.

Bronchogenní karcinom se tak může zobrazit jako různě veliké, různě syté zastínění kdekoli v plicích. Existují charakteristiky, které napomáhají při diferenciální diagnostice zastínění v plicích. Mezi ně řadíme např. tvar, ohraničení, sytost a homogenitu zastínění. Samotné nádorové ložisko způsobuje nejčastěji středně syté zastínění okrouhlého či oválného tvaru, které v případě nekrotického rozpadu vykazuje projasnění až dutinového charakteru (Joresova kaverna). Kontury jsou obvykle lobulární, nepravidelné, vzácněji špatně definovatelné. Pro maligní formaci často svědčí spikulace, tzv. corona radiata. Vedle samotného zastínění, které nádor způsobuje, můžeme pomocí snímku plic odhalit výpotek, patologicky zvětšené uzliny (projevující se rozšířením medias-

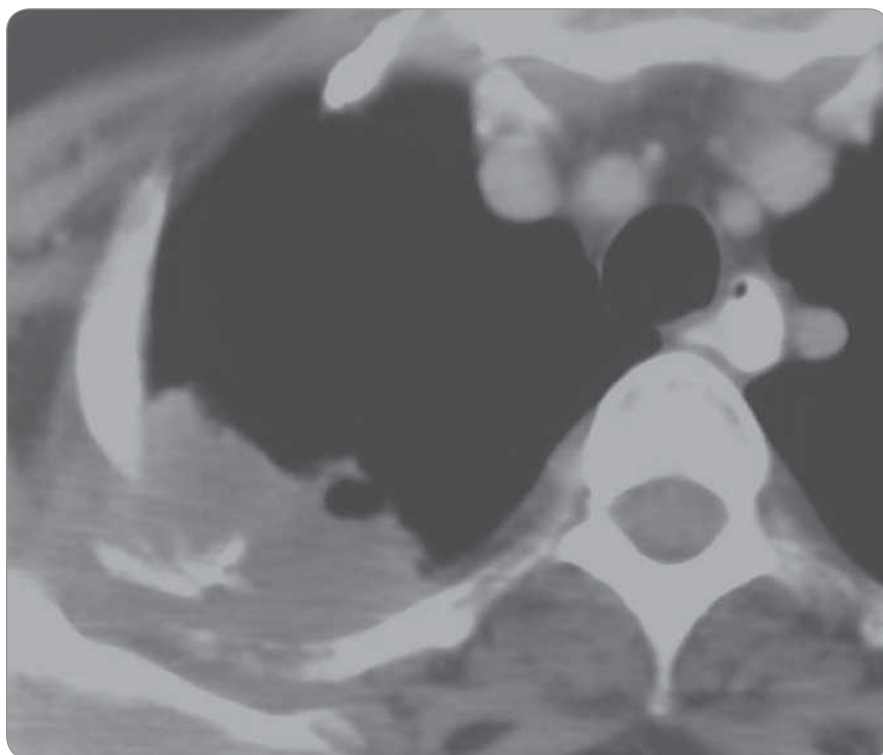
tina a zvětšením plicních hilů), sekundární patologické postobstrukční stavy, jakými jsou atelektáza, bronchopneumonie a patologické postavení mediastina a bránice. Tyto změny jsou často patrné u centrálních nádorů. Skiagrafie umožňuje i posouzení skeletu hrudníku, jeho strukturální a tvarové změny, nejčastěji pak změny související s metastatickou hematogenní diseminací či destrukcí skeletu přímo se šířící nádorovou tkání (obr. 2) [4].

Obtížná je diferenciace malých nádorů, nádorů endobronchiálně rostoucích, navíc sumujících se do jiných struktur hrudníku. To jsou nejčastější důvody falešně negativních nálezů.

Výpočetní tomografie/multidetektorová výpočetní tomografie (CT/MDCT)

MDCT (spirální, helikální) umožňuje vyšší prostorové rozlišení. Díky submilimetrové vrstvě při náběru dat lze využít následně izotropie k zobrazení jakéhokoliv orgánu, tedy i plic, v různých rovinách. Díky softwarovému vybavení přístrojů lze dnes vytvářet derivované obrazy známé pod zkratkou MIP (maximum intensity projection), např. pro zobrazení cév, a MinIP (minimum intensity projection), které jsou vhodné pro zobrazení horních cest dýchacích. Můžeme provádět angiografická vyšetření i virtuální bronchoskopie [4,5].

Vyšetření se provádí podle standardizovaného protokolu. Nejprve se provádí



Obr. 4. Karcinom plic v oblasti vrcholu pravé plíce.

náběr dat v nativním módu a následně po aplikaci kontrastní látky intravenózně. Vyšetření se provádí standardně od nadklíčků po dolní pól jater, vč. zobrazení nadledvin, jelikož játra a nadledviny jsou častou lokalizací metastatického postižení [4,5].

Stejně jako na rentgenovém snímku je i na MDCT typickým obrazem nádoru solitární plicní uzel. Plicní uzel bývá velikosti v maximálním rozměru do 3 cm a je obklopen plicní tkání. Jeho tvar, kontury a ohraničení vykazují podobné charakteristiky jako při zobrazení na prostém rentgenovém snímku plic. Velice dobře je na CT/HRCT diferencovatelná spikulace (obr. 3). Ložisko o velikosti > 3 cm v max. rozměru vytváří obraz solidní nádorové infiltrace. U těchto větších infiltrací pak lze častěji očekávat infiltraci parietální pleury, mediastina a centrálních hilových struktur [4,5].

Často lze v CT obraze diferencovat postobstrukční změny, jako jsou atelektáza či pneumonitida. To je nejčastěji podmíněno endobronchiálním růstem nádoru. Rozsah postobstrukčních změn závisí na lokalizaci nádoru, zda obturuje hlavní, lobární či segmentární bronchus. Současně je možné pozorovat zmen-

šení hemitoraxu, přesun mediastina na stranu nádoru, elevaci bránice, podobně jako na skiagrafi. Hranici vlastní nádorové infiltrace je velmi obtížné odlišit od výše popsaných postobstrukčních změn a ani aplikace kontrastní látky intravenózně není často nápomocná. U postobstrukční pneumonitidy na rozdíl od zánětlivé bronchopneumonie nemusí být přítomný vzduch v bronších (air bronchogram). V HRCT obraze lze dobře odhalit šíření nádoru lymfatickými a perilymfatickými prostory – karcinomatózní lymfangiopatii [4,5].

Lepidický (dříve bronchioloalveolární, někdy též tapetující) karcinom imituje zánětlivé postižení projevující se alveolárními opacitami. Ty je možno pozorovat jako fokální patologické denzity nebo ve formě difúzního postižení v rozsahu segmentu, laloku či celého křídla plicního. Diferenciace od zánětlivé infiltrace v CT obraze není s jistotou možná [4,5].

Další formou plicní infiltrace nádorové etiologie je Pancoastův tumor, který se nachází v typické apikální lokalizaci, infiltruje stěnu hrudní vč. skeletu, u pokročilých forem pak dosahuje k brachiálnímu plexu. Nádor může prorůstat do

jícnu, trachey, obratlových těl. Pacienti obvykle strádají bolestmi vystřelujícími do horní končetiny (obr. 4) [4,5].

Při popisu CT vyšetření může být zachycen pleurální anebo perikardiální výpotek. CT oproti skiagramu hrudníku přesněji odhadne množství tekutiny. Součástí popisu CT vyšetření je zhodnocení hilových a mediastinálních uzlin. Nejjednodušší rozdělení uzlin je pak do skupin N1–N3, kdy N1 představuje uzliny bronchopulmonální (hilové), N2 uzliny mediastinální na stejné straně a N3 uzliny mediastinální kontralaterálně. Ke skupině N3 řadíme dále ipsi- či kontralaterální uzliny supraklavikulární a skalenové [4,5].

Magnetická rezonance (MR) hrudníku

Díky většímu měkkotkáňovému rozlišení umožňuje MR lépe diferencovat infiltraci především mediastina a jeho struktur vč. velkých cév, infiltraci stěny hrudní, bránice, perikardu. Poskytuje lepší informaci o rozsahu tumoru, je-li kontraindikováno podání kontrastní látky při CT vyšetření. Vyšetření vyžaduje spolupráci nemocných, neboť doba trvání vyšetření je ve srovnání s CT nepoměrně delší. Toto vyšetření je vhodné ke stanovení rozsahu nádoru lokalizovaného v plicním hrotě (Pancoastův tumor). Vyšetření se provádí rovněž při prorůstání tumorózní infiltrace do páteře a páteřního kanálu [6–8].

Pozitronová emisní tomografie/ výpočetní tomografie (PET/CT)

V 90. letech byl prokázán význam této metody (využití fluorodeoxyglukózy – FDG-PET) v onkologické diagnostice. Dnes má tato metoda, která využívá vysoké akumulace a vysokého metabolismu FDG u maligních onemocnění, zásadní význam při odlišení benigních a maligních změn. Prostorové rozlišení FDG-PET často neumožňuje diagnostikovat malá plicní ložiska, která jsou detekovatelná na CT vyšetření. Nicméně vysoká akumulace FDG v nádorové tkáni, metastaticky postižených lymfatických uzlinách a ve vzdálených metastázách umožňuje zhodnotit rozsah postižení (obr. 5). Ne všechny maligní plicní nádory vykazují vysokou akumulaci a metabolismus FDG. Patří

sem např. adenokarcinom s lepidickým typem růstu, karcinoid a rovněž i nekrotické nádory. PET/CT má vysokou senzitivitu pro detekci maligních plicních lézí. Ložisko lze při negativním FDG-PET/CT označit za benigní při velikosti > 10 mm (neplatí u non-solidních lézí). Nejčastější příčinou falešně pozitivních nálezů jsou granulomatózní onemocnění, poradiační pneumonitida a čerstvé jizvy. Pacient by měl mít alespoň 14denní odstup od chemoterapie a 3měsíční odstup od radioterapie, pokud jde o vyhodnocení ozářené oblasti. U pacienta s diabetem je nutno před vyšetřením kompenzovat glykemii; je-li hladina glukózy > 7 mmol/l, klesá senzitivita vyšetření, při hladině > 10 mmol/l již nelze vyšetření provést [4,9].

Pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance (PET/MR)

Další hybridní zobrazovací metodou je kombinace vyšetření MR se zobrazením metabolické aktivity pomocí FDG-PET. Možnosti využití i dosahované výsledky jsou obdobné jako u PET/CT. Díky použití MR vyšetření se snižuje radiační zátěž, která je v tomto případě podmíněna pouze podaným radiofarmakem. Nevýhodou je delší čas vyšetření, které tím klade vyšší nároky na pacienta a vyžaduje jeho spolupráci (obr. 6) [4].



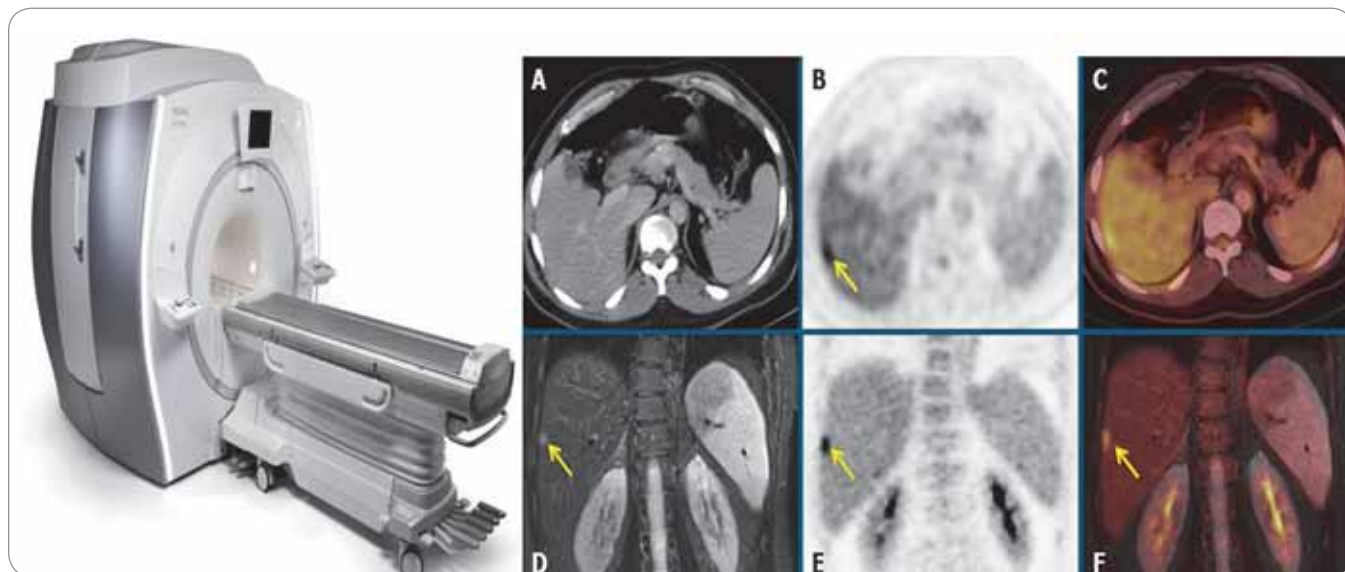
Obr. 5. Pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie.

Využití zobrazovacích metod při stanovení klinického stadia

Zlatým standardem při hodnocení rozsahu nádoru (T) je MDCT, někdy může být doplněna vyšetřením MR, zvláště při podezření na infiltraci stěny hrudní, mediastina, při posouzení vztahu nádoru k velkým cévám. FDG-PET pak může pomoci odlišit benigní onemocnění od maligního. Obě uvedené metody mohou lépe než samotné CT odlišit nádor od postobstrukčních změn a posoudit tak jeho velikost. Pomocí PET/CT můžeme kromě samotného nádoru detekovat další metabolicky aktivní ložiska, jež mohou být synchronními nádory či metastázami. Z radiologického hlediska nejdůležitějším ukazatelem pro prognózu onemoc-

nění karcinomem plic omezeným jen na hrudník je přítomnost či absence metastáz v mediastinálních uzlinách. Primární tumor o velikosti > 3 cm (T2) má vyšší incidenci postižení uzlin než tumory menší. Rovněž nádory centrálněji uložené vykazují vyšší incidenci postižení uzlin metastázami v době primární diagnózy [6–8].

Hodnocení postižení uzlin (N) je možno provádět pomocí MDCT. Měřítkem postižení uzlin metastázami je jejich velikost, která se stanoví měřením průměru uzliny v krátké ose. Velikost > 10 mm je již považována za horní hranici normy. Z podstaty věci je však zřejmé, že malé uzliny s mikrometastázami jsou nejčastějším zdrojem falešně negativních nálezů



Obr. 6. Pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance.

a opačně zánětlivě postižené uzliny větších rozměrů jsou zdrojem falešně pozitivních nálezů. Hodnocení uzlin v rámci stagingu je přesnější pomocí FGD-PET. Mikrometastázy v mízních uzlinách nelze ale ani tímto vyšetřením spolehlivě vyloučit. Při hodnocení nádorového postižení uzlin se udává senzitivita 74–79 %, specifita 91–96 % [7,8].

Vzdálené metastázy šířící se především hematogenní cestou lze odhalit pomocí MDCT, PET/CT nebo PET/MR. Nejčastějším cílovým orgánem jsou nadledviny, játra, skelet, CNS a plíce. Nesporný je význam PET/CT ve stagingu metastáz (M), odhalí větší množství vzdálených metastáz než pouhé CT vyšetření. Proto tedy není možno plánovat kurativní léčbu u pacientů bez vyloučení okultních metastáz PET/CT vyšetřením. MR vyšetření má význam v posouzení případné metastatické infiltrace mozku, u malobuněčných nádorů je součástí stagingu, u nemalobuněčných nádorů se zatím provádí v případě klinického podezření. Stejně metody využíváme u pacientů během léčby či po léčbě k hodnocení nádorové odpovědi, k posouzení rezidua či recidivy onemocnění [5].

Bronchologická diagnostika

Na základě anamnézy, klinického vyšetření a zobrazovacích metod můžeme vyslovit pouze podezření na karcinom plic, ale definitivní diagnóza je diagnóza morfologická (výsledek histologického a/nebo cytologického vyšetření) a vyšetření prediktivních markerů. Bronchoskopické vyšetření je první vyšetření k získání materiálu z nádorové tkáně, které má být provedeno [4,10–12].

Bronchoskopie má stále větší význam v diagnostice nádorů plic. Uplatňuje se také v léčbě centrálních nádorů ohrožujících průsvit velkých dýchacích cest. V kombinaci s novými navigačními technikami je významná při diagnostice endoskopicky přímo neviditelných periferních ložiskových lézí a peribronchiálně uložených uzlin, čímž zásadně přispívá k posouzení stadia nemoci.

Indikace diagnostické bronchoskopie při podezření na karcinom plic

Při podezření na nádor představují indikaci k bronchoskopii symptomy jako

kašel, hemoptýza, dušnost, chrapot nebo stridor, dále komplex symptomů u syndromu horní duté žíly nebo u Pancoastova tumoru. Z nevysvětlených rentgenových nálezů je to obraz ložiskové léze, atelektázy, fluidotoraxu, pneumotoraxu, parézy bránice, stenózy průdušnice nebo bronchu, obraz retikulonodulace, zvětšení mediastinu a další jakýkoliv nálezy podezřelý z možnosti nádoru. V případě nádoru pomáhá bronchoskopie určit rozsah, přispívá k rozhodnutí o operabilitě. Z odebraných vzorků se stanovuje morfologická diagnóza a jsou v nich vyšetřovány prediktivní markery. Dále se pak provádí kontrola po léčbě [4].

Rizika, komplikace a kontraindikace bronchoskopie

Flexibilní bronchoskopie je poměrně bezpečná metoda zatížená velmi nízkou morbiditou i mortalitou. Komplikace různé závažnosti se vyskytují při rutinní bronchoskopii s frekvencí desetin procenta a mortalita se pohybuje v řádech setin procenta. **Komplikací** akutní bronchoskopie může být progresí preexistujícího respiračního selhávání podmíněná zhoršením ventilace a podáním sedativních léků před vyšetřením. Ze závažných komplikací jde především o možnost arytmií, těžké hypotenze a srdeční zástavy, může dojít k významné hypoxemii, bronchospazmu, vzácně k pneumotoraxu. Velmi obávanou komplikací je masivní krvácení vzniklé většinou při odběru vzorku. Po transbronchiální biopsii může dojít asi u 4 % nemocných k pneumotoraxu [4,10–12].

Jako absolutní **kontraindikace** flexibilní bronchoskopie bývá uváděn nespolupracující pacient nesouhlasící s vyšetřením a nezkušený lékař provádějící výkon. Dále je to těžká oběhová nestabilita, stav po srdečním infarktu do 48 hodin, život ohrožující arytmie a těžká hypoxemie. Rizikový je výkon u pacienta s trombocytopenií pod $20 \times 10^9/l$ nebo se závažnou poruchou koagulace (při protrombinovém čase $> 2,5$ INR). Relativní kontraindikací je těžká oxygenační dysfunkce s nutností podávání vysokých frakcí O_2 ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, tj. 40 kPa), život ohrožující arytmie, výrazná hemodynamická nestabilita a všechny

situace, kde potenciální přínos vyšetření nepřevažuje rizika jeho provedení. Rizika bronchoskopie v celkové anestezii posuzuje anesteziolog. Výkony mají být prováděny jen na pracovištích, která jsou díky přístrojovému, personálnímu a prostorovému vybavení schopna zvládat základní komplikace. Komplikacím během bronchoskopie lze předejít důkladným vyšetřením a správnou přípravou pacienta. Výkon se obecně provádí nalačno (6 hodin po jídle) a 2 hodiny po posledním příjmu tekutin. Doporučuje se monitorace pomocí pulzní oxymetrie [4,10–12].

Příprava pacienta k bronchoskopii

Vyšetření před plánovaným výkonem zahrnuje anamnézu zaměřenou na přidružené respirační, kardiální, neurologické a jiné nemoci. Je třeba znát výskyt alergií a projevy krvácivosti, zvláště při předchozích operacích. Důležitá je anamnéza užívání léků. Je-li plánována celková anestezie, je třeba zjistit, zda se u pacienta v minulosti nevyskytly problémy s obtížnou intubací, popř. jiné komplikace v souvislosti s narkózou. Mezi základní vyšetření před bronchoskopií patří skia-gram hrudníku (zadopřední a boční projekce), optimálně i CT, EKG a s výhodou i spirometrie [4,10,11].

Vyšetření krevní koagulace má smysl především u pacientů, u kterých je podle anamnézy podezření na koagulopatii. Vyšetření krevního obrazu (hlavně trombocytů), INR a aktivovaný částečný tromboplastinový čas je třeba zvažovat dle charakteru výkonu. Větší pozornost je třeba věnovat pacientovi při indikaci transbronchiální biopsie plic. U pacientů s bronchiálním astmatem a CHOPN se doporučuje aplikace inhalačních bronchodilancií před výkonem jako prevence manifestní bronchokonstrikce a zhoršení plicních funkcí po bronchoskopii. Léky lze podat spolu s kortikosteroidy i během výkonu a po něm. Jako premedikace se doporučuje podat atropin ke snížení sekrece bronchiální sliznice. V poslední době však studie ukazují, že tento postup není nutný [4].

Anestezie při bronchoskopii

Nejčastěji se bronchoskopie provádí v lokální anestezii. Před bronchoskopií

se používají obvykle amidová topická anestetika v různých formách a koncentracích (0,5–4 %) v inhalační formě, ve spreji, ve formě gelu. Při známé alergii na trimekainovou řadu lze podat bupivakain (MARCAINE). O složení medikace při bronchoskopii v analgosedaci a v celkové anestezii rozhoduje anesteziolog. Cílem analgosedace je, aby byl pacient adekvátně utlumen se zachovanou spontánní ventilací a hemodynamickou stabilitou [4,10,11].

Při celkové anestezii lze dýchací cesty zajistit pomocí endotracheální trubičky po orotracheální intubaci nebo s použitím laryngeální masky. Při rigidní bronchoskopii se anestezie provádí tak, že okruh ventilátoru se napojí na jeden z bočních portů operačního bronchoskopu. Ventilace se podporuje dýchacím vakem, s výhodou lze použít ventilaci tryskovou [4,11].

Používané bronchoskopické metody

Z obecného pohledu se podle používaných přístrojů využívají dvě základní techniky – flexibilní a rigidní bronchoskopie.

Flexibilní bronchoskopie je endoskopie ohebným přístrojem, který se začal používat od roku 1964 díky vynálezu Shigeta Ikedy. Poprvé byla tehdy v bronchologii použita technika fibroskopu se systémem ohebných vláken. Přístroje mají pracovní kanál, který slouží k odsávání sekretu z dýchacích cest a zavádění různých nástrojů, osvětlení dolní ohebné sekce a vlastní systém optických vláken, pomocí nichž se skládá obraz, který se zvětšuje systémem čoček a pozoruje v okuláru bronchoskopu nebo pomocí přídavné kamery na televizním monitoru. V poslední době již převažují video-bronchoskopy s videočipem na distálním konci přístroje a ovládací hlavou na horním konci přístroje, který je kabely spojen s modulem procesoru a monitoru. Tento systém umožňuje kvalitnější obraz a větší komfort vyšetřování. Flexibilní bronchoskopie se může provádět vleže nebo vsedě, většinou v místním znecitlivění. Nejčastější vnější průměr ohebné sekce je 3,5–6,5 mm [4,11,12].

Rigidní bronchoskopie je tradičnější, ale v současnosti méně užívanou technikou. Poprvé byla použita Gustavem

Killianem v roce 1897 z terapeutických důvodů, ale velmi rychle se začala používat i diagnosticky. K jejímu časnému rozvoji přispěla další inovace, kterou se zabýval především Chevalier Jackson. Do dýchacích cest se zavádí kovový tubus, kterým se zasouvají rigidní optiky a různé nástroje. Tubusy mají průměry 6–16 mm. Rigidní bronchoskopie je pro pacienta náročnější a v současné době se provádí zpravidla v celkové anestezii. Její výhodou je možnost použití větších nástrojů, lepší kontrola krvácení a jiných komplikací, razantnější možnost punkcí uzlin a přilehlých struktur a možnost lepšího odsávání. Ventilace přes rigidní tubus minimalizuje obstrukci průdušek. Nevýhodou je někdy obtížný přístup do dolních dýchacích cest, možné anatomické limity při nutném záklonu hlavy. Při neustálé miniaturizaci endoskopie se mnohé výhody rigidní bronchoskopie při diagnostice vytrácejí, její význam je především ve specifických terapeutických možnostech [4,11,12].

Dalším důležitým aspektem jsou **posilovací navigační systémy**, které pomáhají zpřesňovat bronchoskopické vyšetření. Patří sem skioskopie (C rameno nebo složitější digitalizované systémy), která umožňuje kontrolu pozice bronchoskopu v reálném čase v několika rovinách pohledu. Rozvíjí se také navigace pomocí CT nebo elektromagnetická navigace, která je již spjata se speciální endoskopickou technikou [4,11,12].

Bronchoskopie v bílém světle

Zlepšení diagnostiky umožňuje několik inovovaných nebo zcela nových technologií. Kontinuální inovací je vlastně neustálé zkvalitňování flexibilních bronchoskopů. Fibroskopy jsou postupně vytlačovány videobronchoskopy (viz výše), které při stejných mechanických vlastnostech, jako je ohyb, vnější rozměry, úhel pohledu nebo průměr pracovního kanálu (0,8–3,2 mm), dávají mnohem kvalitnější obraz. Křemíková vlákna nahrazuje CCD kamera umožňující obraz kvality high resolution (min. 0,4 Mpx). Někdy se využívá hybridní systém vláken i kamery. Ultratenké flexibilní bronchoskopy (babyscope) mají průměr 1,8 mm a pomocí CT rekonstrukce mohou být navigovány do nejmenších

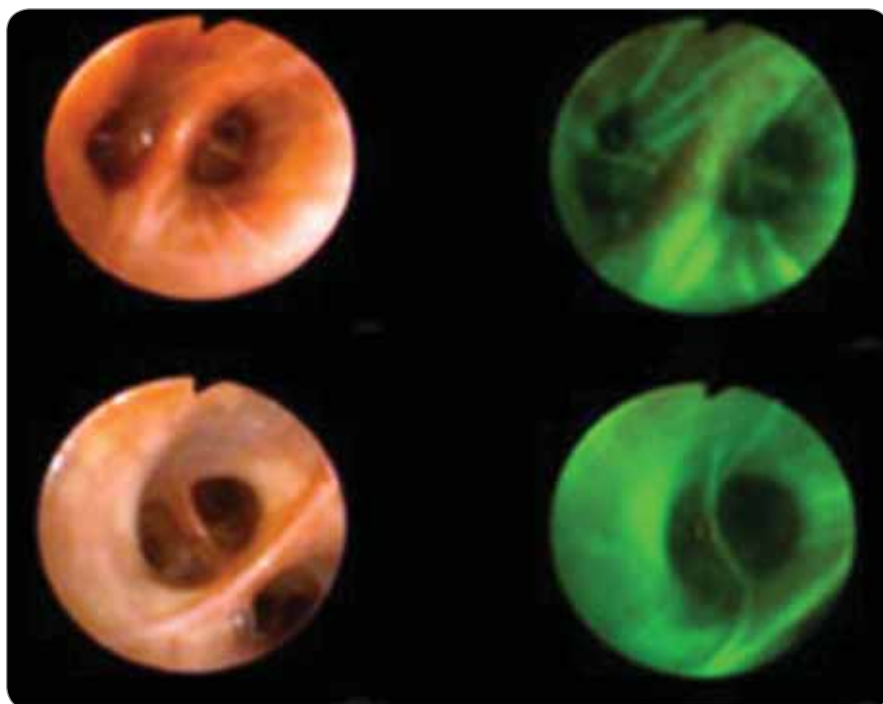
bronchů k periferním lézím. Obraz lze zdokonalit mnohonásobným zvětšením (high magnification bronchoscopy). Zvětšuje se úhel pohledu i ohyb (120° a 180°). Pomocí bateriových zdrojů lze bronchoskop využívat při „bed-side“ vyšetření [4,11,12].

Autofluorescenční bronchoskopie

Autofluorescenční bronchoskopie se používá k detekci časných maligních a premaligních lézí na podkladě změněné aktivity chromoforů, které jsou obsaženy zejména v submukóze. Tím, že systém odfiltruje 90 % odraženého modrého světla a ponechá jen tolik, aby bylo možné rozpoznat struktury bronchu, umožní registraci slabého zeleného autofluorescenčního signálu. V současnosti se používá několik systémů. Premaligní a maligní léze se změněným obsahem chromoforů mění pozorované světlo na tmavě červené (obr. 7). Zpřístupnění vyšetřování pomocí autofluorescence je dáno možností použít jeden bronchoskop s průběžným přepínáním z režimu bílého světla do režimu autofluorescenčního světla během jednoho vyšetření. Tím je možná stálá konfrontace posuzování drobných změn. Některé počínající nádorové změny bronchiální sliznice jsou v bílém světle neodlišitelné od okolní zdravé tkáně. Při využití jen určité vlnové délky světla se však tyto změny zobrazí jinou barvou než zdravá tkáň. Nevýhodou je určitá nespecifičnost nálezů dysplazie, těžké dysplazie nebo karcinomu *in situ* a také různé chování jednotlivých lézí. Asi u 16 % pacientů se zánětlivě změněným epitelem dochází k metaplazii, až u 30 % se z hyperplazie nebo metaplazie vyvíjí mírná nebo střední dysplazie, asi u 37 % se vyvine z těžké dysplazie karcinom *in situ*. U 55–80 % karcinomů *in situ* dojde k zvratu v invazivní karcinom [4,11,12].

Vyšetřování úzkým svazkem světla

Novější metodou je bronchoskopické vyšetřování úzkým svazkem světla (narrow band imaging – NBI). Metoda využívá tři definované vlnové délky světla (modrá, zelená, červená) a získává odraz z různých vrstev sliznice. Modré světlo se odráží od vrchních vrstev sliznice, červené proniká hlouběji do submukózy.



Obr. 7. Autofluorescenční bronchoskopie.



Obr. 8. Narrow band imaging.

Zvýrazněné jsou hlavně cévy vzhledem k dobré absorpci světla hemoglobinem. Vyšetření dává možnost hodnocení přirozené a patologické vaskularizace sliznice a podle některých japonských prací pak lze v kombinaci se zvětšením obrazu posuzovat časná stadia karcinomu bron-

chu. Dobře lze odlišovat i nekrotická místa bez cévního zásobení, která nejsou vhodná k biopsii (obr. 8) [4,11,12].

Endobronchiální sonografie

Rychlý rozvoj zaznamenala endobronchiální sonografie (EBUS). V současnosti

existují dva používané systémy. První využívá radiální sondu (20 MHz), která se zavádí pracovním kanálem bronchoskopu především k periferním lézím. Druhý systém využívá lineární sondu (7,5 MHz) umístěnou na konci videobronchoskopu tak, že lze připojeným pracovním kanálem provádět punkce uzlin v reálném čase a provádět hlavně staging karcinomu plic (obr. 9). Lze zobrazit uzliny o průměru 2–3 mm. Punkce jednotlivých etází (stancí) uzlin se provádí speciální jehlou postupně podle toku lymfatické drenáže. Metodu lze kombinovat s ezofageálním ultrazvukem (EUS), což umožňuje velmi přesné posouzení stavu uzlin v mediastinu, srovnatelné s podstatně náročnější mediastinoskopií. Metoda EBUS se stala jednou ze široce používaných technik [4,11,12].

Bronchoskopie navigovaná pomocí elektromagnetického pole

Elektromagneticky navigovaná bronchoskopie je založena na propojení dat virtuální bronchoskopie (3D HRCT zobrazení) a vlastní bronchoskopie prováděné endoskopem. Metoda využívá nízkofrekvenčního elektromagnetického pole, v němž se pohybuje říditelná sonda umístěná na konci flexibilního vodiče, který se zavádí kanálem videobronchoskopu. Podobně jako EBUS i tato metoda má dvě softwarové varianty k detekci periferních lézí a nitrohrudních uzlin. V současnosti jsou již k dispozici tři generace přístrojů. Novější generace zkracuje vyšetřovací dobu, využívá přímou navigaci pomocí CT bez složitého plánování výkonu a dále zpřesňuje diagnostiku i velmi malých periferních lézí.

Říditelná sonda se senzorem je na konci flexibilního kovového vodiče. Ve chvíli, kdy je tato sonda umístěna v elektromagnetickém poli, její pozice v systému souřadnic X, Y a Z, stejně jako její orientace (vybočení, rotace či propnutí) jsou zachyceny systémem ve vztahu k cílové lézí. Tyto informace jsou pak v reálném čase přenášeny na monitor. Samotný cíl však zůstává zobrazen virtuálně. Vodič sondy umožňuje rotaci distálního konce v 360°, a tak umožňuje jeho ovládání při postupu v průduškovém stromu. Dle studií se úspěšnost po-



Obr. 9. Endobronchiální ultrazvuk.

hybuje podle velikosti vyšetřovaných lézí od 70 do 90 % [4,11,12].

Konfokální fluorescenční endomikroskopie

Nejdále lze do periferie dýchacích cest dohlédnout pomocí konfokální fluorescenční endomikroskopie. Jde zatím o spíše výzkumnou metodu, která po zavedení flexibilní sondy o průměru 14 mm poskytuje obraz struktury intersticia a pohybu buněk v alveolech (alveoloskopie). V alveolech se pozorují charakteristické změny při emfyzému nebo intersticiálních plicních procesech, celulizaci lze specifikovat v kombinaci s fluorescenčními technikami. Metoda je perspektivní i pro diagnostiku periferních nádorů [4].

Odebírání vzorků sekretů a tkání při bronchoskopii

Při bronchoskopii využíváme možnost odběru sekretu z dýchacích cest (aspirace katétre), bioptických odběrů k cytologickému či histologickému vyšetření (odběry kartáčkem, kleštěmi, jehlou, výplachy) nebo vyšetření periferních oblastí plic (nejmenších dýchacích cest a plicních sklípků) pomocí bronchoalveolární laváže.

Aksesoria pro bronchoskopii

Aspirační katétry jsou plastové hadičky, které se zavádějí pracovním kanálem bronchoskopu a používají se k aspiraci či minilaváži, materiál se odesílá k cytologickému a mikrobiologickému vyšetření [4,11,12].

Kartáčky (brush) jsou zasunuté v plastové kanyle a zavádějí se pracovním kanálem bronchoskopu, poté jsou



Obr. 10. Konec flexibilního bronchoskopu vysunutý kartáček.

vysunuty (obr. 10). Předozadním a rotačním pohybem se získává materiál, který je zpracováván cytologicky nebo mikrobiologicky. Zvláštní chráněné kartáčky jsou umístěny ve dvou kanylách a používají se k mikrobiologickému vyšetření sekretů ve snaze minimalizovat jejich kontaminaci mikroby z horních cest dýchacích [4,11,12].

Punkční jehly se používají k perbronchiální nebo pertracheální punkční biopsii a také k punkci nádorů endobronchiálně rostoucích. Existuje řada nově vyvíjených jehel různé délky, tloušťky a zakončení. Jehly jsou pro cytologické, ale i histologické zpracování tkáně, některé mají postranní otvor v distální části. Jsou vysunovatelné z ochranného obalu a při jejich užití je třeba dbát především na bezpečnost práce vzhledem k pracovnímu kanálu bronchoskopu [4,11,12].

Bioptické klíšťky existují v mnoha variantách. V současnosti je možno využít mnoha typů bioptických klíštěk. Jsou to klíšťky s pevnou či výkyvnou hlavou, s oválnou nebo i okrouhlou bioptickou částí, popř. s okénkem, s hladkým nebo vroubkovaným okrajem (aligator jaw), s centrálním bodcem nebo bez něj,

s háčky na konci (rat teeth). Klíšťky se volí dle lokalizace nálezu, typu biopsie a dle velikosti bioptického kanálu. Nejčastěji jsou využívány k odběrům tkáně z nádorů, které rostou endobronchiálně (obr. 11,12) [4,11,12].

Endobronchiální kryobiopsie umožňuje namražením získat vzorky nádoru větších rozměrů, než jsou vzorky odebrané klíšťkami (obr. 13). Uplatňuje se především v diagnostice nádorů rostoucích endobronchiálně.

Transbronchiální biopsie je odběr tkáně z periferie. Jedná se o odběr plicního parenchymu. V diagnostice nádorů se uplatňuje především při podezření na karcinom s lepidickým růstem. Její hlavní využití je však v diagnostice intersticiálních plicních procesů. Transbronchiální kryobiopsie umožňuje získat namražením větší vzorek tkáně z periferie [4,11,12].

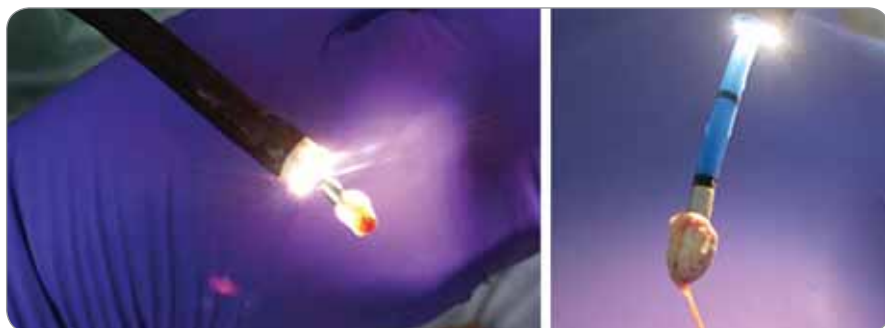
Bronchoalveolární laváž (BAL). Při BAL se bronchoskopicky aplikuje do periferních částí plic určité množství fyziologického roztoku (optimálně 150 ml), následně se podtlakem aspiruje bronchoalveolární lavážní tekutina zpět do stříkačky a odesílá na různá vyšetření



Obr. 11. Flexibilní bronchoskop a vysunuté bioptické kleštičky.



Obr. 12. Endobronchiálně rostoucí nádor.



Obr. 13. Vzorky nádorové tkáně získané kryoexcizi.

(cytologie, mikrobiologie, imunologie). K provedení BAL se používají stříkačky o objemu 20 nebo 50 ml k aplikaci fyziologického roztoku ohřátého na tělesnou teplotu, hadička mezi stříkačkou a ventil pracovního kanálu bronchoskopu a plastové kontejnery ke kolekci lavážní tekutiny. Tako metoda má uplatnění i v onkologické diagnostice u difuzních procesů a procesů uložených periferně [4,11,12].

Perspektivy diagnostické bronchologie

Diagnostická bronchoskopie a ostatní endoskopické techniky jsou perspektivní metody, které směřují ke stále přesnější a časnější diagnostice. Jejich invazivita klesá, pomocí nových postupů v anesteziologii se omezují kontraindikace i při delších časech vyšetření potřebných při některých sofistikovaných technologiích. I při obrovském nárůstu zobrazovacích metod bude **místo bronchoskopie v pneumologické diagnostice nezastupitelné, protože umožňuje selektivní odběr tkáně a vlastní morfo-**

logickou diagnostiku patologického procesu a také stanovení prediktivních markerů. Ekonomická náročnost nových endoskopických technologií je velká. To vede k tomu, že kvalitní bronchoskopická diagnostika plicních nádorů s využitím moderních metod je možná jen v dobře organizovaných větších centrech s dostatečným personálem i prostorovým zázemím [4].

Další diagnostické možnosti využívané v diagnostice karcinomu plic

Sonografické vyšetření břicha je vyšetřením k detekci metastáz v orgánech břišní dutiny, především jater a orgánů retroperitonea.

Scintigrafie skeletu slouží ke stanovení kostních metastáz. Indikace záleží na typu bronchogenního karcinomu. U malobuněčného karcinomu je součástí základního stagingu. U nemalobuněčného karcinomu se provádí u pacientů s podezřením na metastázy. Kostní metastázy však mohou být patrné i na prostém skiagramu.

CT a MR mozku. CT nebo MR mozku jsou u malobuněčného karcinomu součástí základního stagingu. U nemalobuněčného karcinomu je vyšetření mozku indikováno až tehdy, jsou-li přítomny klinické známky poškození mozku (závratě, nevolnost, zvracení, parézy a jiné). V poslední době je CT vyšetření mozku nahrazeno MR. Vzhledem k tomu, že mozkové metastázy bývají často asymptomatické, je vhodné provést vyšetření mozku v době stanovení diagnózy.

Sternální punkce, trepanobiopsie.

Indikace je zvažována u pacientů s limitovanou formou malobuněčného bronchogenního karcinomu v případě, že byla vyloučena diseminace v jiných orgánech. Kromě nemocných zařazených do klinických studií by vyšetření kostní dřeně mělo být prováděno jen v případě zjištěných závažných poruch krevního obrazu.

Lumbální punkce s cytologickým

vyšetřením mozkomíšního moku je indikována při podezření na leptomeningeální metastázy.

Cílená transparietální biopsie se provádí nejčastěji pod kontrolou CT. Dříve šlo o odběry cytologické, rozvoj instrumentária však nyní umožňuje získat histologicky hodnotitelný vzorek. Umožňuje diagnostikovat především periferně uložené infiltráty.

Cytologické vyšetření sputa. Vzhledem k nízké výtěžnosti pozbyla nyní tato metoda na významu, uplatnění snad může najít u nemocných neschopných podstoupit náročnější diagnostické výkony. V tom případě obvykle odebíráme několik (3–5) vzorků. Tato metoda se často využívá u starších nemocných, především v rámci diferenciální diagnostiky [1,2,4].

Nádorové markery v diagnostice a léčbě karcinomu plic

V běžné klinické praxi vyšetřujeme u malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic hladinu karcinoembryonálního antigenu, u malobuněčného karcinomu může být zvýšena neuron-specifická enoláza (NSE), nově vyšetřujeme hladinu progastrin uvolňujícího peptidu. U nemalobuněčného karcinomu se můžeme setkat se zvýšením nádorových markerů CYFRA-21, tkáňový

polypeptidový antigen, antigen karcinomu ze skvamózních buněk a u některých nemocných i NSE. Vyšetření nádorových markerů má význam především v průběhu dalšího sledování a zaměřuje se hlavně na sledování jejich dynamiky. Vzhledem k výše uvedenému vyšetřujeme nádorové markery až těsně před zahájením léčby, posléze v jejím průběhu a pak při pravidelných kontrolách po jejím ukončení [4].

Určení klinického stadia karcinomu plic

Rozsah nádorového onemocnění se hodnotí prostřednictvím systému TNM (v současnosti 8. vydání). Tento systém hodnotí rozsah primárního nádoru (T), přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách (N) a přítomnost vzdálených metastáz (M). Na základě těchto komponent se zhoubné nádory dělí do čtyř skupin vyjadřujících pokročilost onemocnění, tj. klinických stadií I–IV. Klasifikace dle klinických stadií pomáhá při plánování léčby, poskytuje údaje o prognóze a napomáhá při hodnocení léčebných výsledků [13,14].

Původní TNM systém odvozený pro plicní karcinomy v roce 1970 byl založen na databázi 2 155 pacientů z University of Texas MD Anderson Cancer Center v Houstonu. Tato klasifikace byla revidována v roce 1997 a rozšířena na 5 319 údajů, stále však z původní databáze jedné instituce [13].

V současné době se používá 8. vydání TNM klasifikace zveřejněné v roce 2016. Tato revize je založena na údajích z databáze International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), která v současné době obsahuje informace > 94 708 pacientů s rakovinou plic diagnostikovaných v letech 1999–2010 a vzhledem k podrobnosti umožňuje zlepšenou analýzu jednotlivých deskriptorů. Největší slabinou celé klasifikace TNM nadále zůstává, že je postavena hlavně na anatomii a neobsahuje důležité genetické či klinické faktory, které bude v příštích revizích nutné zohlednit [14].

Nejrozsáhlejší změny v 8. vydání se týkají klasifikace T, zejména s důrazem na velikost nádoru. Každý centimetr nádoru navíc má nyní svůj vlastní deskriptor (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b). Nádor ve-

liký 5–7 cm je zařazen do kategorie T3 a nádor větší než 7 cm pak do kategorie T4 v souladu s prognózou. Pro částečnou atelektázu plic (dříve T2) a kompletní atelektázu (dříve T3) byla zjištěna podobná prognóza, a proto byly obě překlasifikovány do kategorie T2. Šíření nádoru do bránice (dříve T3) bylo překlasifikováno na T4 vzhledem k horší prognóze s tím spojené. Endobronchiální nádory, které byly dříve hodnoceny na základě vzdálenosti od hlavní kariny (T2 a T3) jsou vzhledem k podobné prognóze nyní sloučeny do kategorie T2 bez ohledu na vzdálenost od hlavní kariny. Šíření nádoru do hlavní kariny zůstává hodnoceno jako T4. Invaze do mediastinální pleury (dříve T3) je popisována velmi vzácně, a proto bylo rozhodnuto o jejím vypuštění z klasifikace [14–16].

Co se týká hodnocení uzlin, to zůstává v 8. revizi nezměněno, pouze byly navrženy nové N kategorie pro prospektivní testování a validaci. Návrhy rozdělují patologickou pN1 do dvou podkategorií založených na postižení jediné (pN1a) a více (pN1b) uzlinových skupin. Návrh dále dělí pN2 do tří kategorií:

- pN2a1 s jedinou postiženou mediastinální uzlinou pN2 a současně bez přítomnosti pN1 onemocnění, tento deskriptor tedy popisuje „skip“ metastázu a představuje lepší prognózu než tradiční pN2;
- pN2a2 pak popisuje klasické postižení jedné skupiny pN2 při současném postižení pN1;
- pN2b popisuje postižení více skupin mediastinálních uzlin známé jako „bulky“ postižení [14–16].

Též v hodnocení metastatického postižení došlo k přidání třetí kategorie M1c. Kategorie M1a tedy zahrnuje nadále pacienty s metastatickým postižením pleury, maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem nebo metastázami v kontralaterální plicí. Nově se mění kategorie M1b, která uznává oligometastatické onemocnění jako samostatnou kategorii, např. u izolované mozkové metastázy, kde může být využita neurochirurgie nebo radiochirurgie, nebo izolované adrenální metastázy u pacientů, kteří mohou podstoupit adrenalectomii. Pacienti s jedinou metastázou jednoho

orgánu jsou nově označeni jako M1b a pacienti s vícečetnými metastázami buď v jednom, nebo více orgánech jsou nyní nově zařazeni do kategorie M1c. V důsledku změn jednotlivých deskriptorů TNM dochází k drobným změnám v hodnocení klinického stadia [14–16].

Stadium IA nadále označuje nádory menší než 3 cm bez postižení uzlin a je dále rozděleno do tří podskupin – IA1, IA2 a IA3 pro každý centimetr velikosti nádoru; stadium IB nyní obsahuje pouze nádory do velikosti 4 cm [14–16].

Stadium IIA zahrnuje nádory do velikosti 4–5 cm a stadium IIB popisuje nádory větší než 5 cm a zároveň menší než 7 cm nebo menší nádory s postižením lymfatických uzlin skupin N1 [14–16].

Stadium IIIA zahrnuje nádory větší než 7 cm bez uzlinového postižení s výjimkou těch, které prorůstají do bránice, mezihrudí, srdce nebo velkých cév, průdušnice nebo hlavní kariny, jícnu nebo obratlů. Dále zahrnuje nádory T3–4 N1 a nádory T1a–T2b N2. Stadium IIIB označuje nádory T3–4 N2 a T1a–T2b N3 a nově vzniklá kategorie IIIC popisuje nádory T3–4 N3 [14–16].

Stadium IV zůstává nadále rozděleno do podskupin IVA a IVB. Zatímco IVA zahrnuje nádory jakékoliv velikosti s postižením lymfatických uzlin a přítomností metastáz kategorie M1a nebo M1b, tak stadium IVB je vyčleněno pro pacienty s více než jednou metastázou v jednom orgánu nebo ve více vzdálených orgánech [14–16].

Je povzbudivé vidět nepřetržitý vývoj TNM klasifikace za pomoci přístupů založených na důkazech, které umožňují přesnější stratifikaci rakoviny plic podle prognózy. Do budoucna pak bude důležité začlenit i údaje týkající se nádorové genomiky, vč. přítomnosti řídících mutací a imunologických znaků, které mají též podstatný vliv na prognózu onemocnění.

Pro malobuněčný karcinom plic se v klinické praxi používá zjednodušená klasifikace, i když i zde princip TNM klasifikace zůstává stejný. Malobuněčný karcinom je dělen do dvou skupin podle Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG):

1. limitované stadium (limited disease) je definováno jako onemocnění ohrani-

Tab. 1. Klasifikace mediastinálních uzlin a možnost biopsie.

Skupina	Název	Dosažitelnost biopsie
1	dolní krční, nadklíčkové a suprasternální	EBUS-TBNA
2R, 2L	horní paratracheální uzliny pravé (R) a levé (L)	EBUS-TBNA, EUS, videomediastinoskopie
3a, 3p	prevaskulární (a – před obloukem aorty) a retrotracheální (p)	Neprovádí se
4R, 4L	dolní paratracheální	EBUS-TBNA, EUS, videomediastinoskopie
5	subaortální (v aortopulmonálním okně)	rozšířená mediastinoskopie, EUS
6	paraaortální (před a laterálně od vzestupné aorty)	rozšířená mediastinoskopie
7	subkarinální	EBUS-TBNA, EUS, videomediastinoskopie
8	paraesofageální (po obou stranách jícnu, pod karinou)	EUS
9	uzliny v okolí ligamentum pulmonale	EUS
10	N1 uzliny – tracheobronchiální (hilové)	EBUS-TBNA
11 – 14	N1 – interlobární, lobární, segmentální a subsegmentální uzliny	EBUS-TBNA (lobární a segmentální – 11 a 12)

EUS – ezofageální ultrazvuk, EBUS-TBNA – transbronchiální punkční aspirace pomocí endobronchiálního ultrazvuku

čené na jedno plicní křídlo s postižením nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a se stejnostranným pleurálním výpotkem nebo bez stejnostranného pleurálního výpotku, které může být ozářeno v rámci jednoho ozařovacího pole;

2. extenzivní stadium (extensive disease) zahrnuje všechny ostatní formy onemocnění.

Přesné určení klinického stadia je nezbytné pro volbu adekvátní léčby a tím pro ovlivnění celkové prognózy. V posledních letech se užívají různé techniky sloužící k posouzení rozsahu nádorového onemocnění. Stěžejní úlohu v tomto směru představuje určení rozsahu nádoru v oblasti mediastina. Pro úvodní stanovení postižení mediastina by i v případě PET pozitivních mediastinálních lézí mělo být provedeno jejich histologické nebo cytologické ověření. EBUS je endoskopická technika umožňující lepší posouzení struktur mediastina, zvláště využitím řízené punkce mediastinálních struktur. Tato metoda má vysokou specifitu, ale nízkou negativní prediktivní hodnotu, proto je při negativním výsledku a nejednoznačném rentgenovém nálezu indikováno chirurgické ověření chirurgickou cestou (mediasti-

noskopie, videoasistovaná torakoskopie, otevřená plicní biopsie) (tab. 1) [4].

Morfologická diagnostika karcinomu plic

Morfologie je stále základním kamenem diagnostiky karcinomu plic. Postupem času byly začleněny do diagnostického procesu další metody, které rozšířily diagnostiku o přesnější určení prognostických a prediktivních faktorů karcinomu plic. Této problematice je věnován samostatný článek tohoto supplementa.

Časná diagnostika karcinomu plic

Výskyt i mortalita karcinomu plic stoupají. Vztah s kouřením je velmi úzký, až 90–95 % nemocných tvoří kuřáci. Epidemiologie karcinomu plic souvisí se spotřebou cigaret. Riziko onemocnění se zvyšuje s množstvím vykouřených cigaret. Relativní riziko u kuřáků je 22,4, u velmi silných kuřáků s náloží > 25 balíčků může dosahovat až 50. Výskyt karcinomu plic je u této populace asi 0,4–2,7 %. Většina případů karcinomu plic se zachytí ve fázi pokročilého onemocnění, kdy již není možná operace a někdy ani jiné aktivní způsoby léčby [17,18].

Již mnoho let trvají snahy o zlepšení časně diagnostiky této zákeřné nemoci. Programy časně diagnostiky karcinomu plic navazují na řadu studií, které byly

prováděny v různých státech od 60. let minulého století a v poslední době byly inovovány s použitím modernější techniky. Největší byly publikovány v 80. letech a patří mezi ně i tzv. Kolínská studie a tři rozsáhlé studie amerických center (John Hopkins, Memorial Sloan Kettering a Mayo Clinic), které používaly skiagram hrudníku a cytologii sputa jako screeningové testy. V tehdejších poměrech se prokázalo zvýšení počtu operovaných, ale v dlouhodobém sledování se neprokázalo zlepšení přežívání aktivně sledovaných nemocných. Studie byly kritizovány z pohledu metodiky, protože určité screeningové přístupy byly použity v obou ramenech, jen 30 % úmrtí bylo doloženo sekčně a nebyly hodnoceny komplikace léčby. Velmi pozitivně dopadly japonské kontrolované studie na rozsáhlé populaci, kdy čtyři z pěti těchto studií měly pozitivní výsledky. Studie publikované v letech 1999–2001 ukázaly snížení relativního rizika úmrtí na karcinomu plic od 0,40 do 0,72 při použití skiagramu hrudníku [4,19].

V japonských, amerických a německých studiích ze začátku nového tisíciletí byly použity nízkodosační CT (low-dose CT – LDCT) přístroje. Tyto studie neprokázaly „cost-benefit“ efekt, i když dosáhly snížení pokročilých forem onemocnění v době diagnostiky, zvýšení operability a prodloužení přežívání

v krátkodobém přežívání. To, že tyto studie neprokázaly jednoznačný „cost-benefit“, je s největší pravděpodobností způsobeno tím, že ekonomická rozvaha byla dělana na chemoterapeutické režimy, které jsou levnější než ty, které jsou užívány v současnosti [4].

Rozsáhlá randomizovaná anglicko-americká studie PLCO (prostate, lung, colorectal and ovary) Trial, která hodnotila význam ročního provádění skia-gramu hrudníku při současném screeningu karcinomu prostaty, kolorekta a ovaria, také neprokázala snížení mortality na karcinom plic [20].

Jednou ze zásadních studií je Studie NLST (National Lung Screening Trial, USA). Byla ukončena v roce 2011, účastnilo se jí celkem 53 456 účastníků, kteří byli aktivní nebo bývalí těžcí kuřáci a jejichž věk spadal do rozmezí 55–74 let. Byla srovnávána efektivita screeningového vyšetření s využitím rentgenového snímku (kontrola) a LDCT. Lepších výsledků dosahuje detekce karcinomu pomocí LDCT, kdy dochází k odhalení nádorových ložisek v raném stadiu mnohem častěji ve srovnání s rentgenovým snímekem. Účastníci podrobení screeningu s využitím LDCT měli o 20 % nižší riziko úmrtí v důsledku karcinomu plic než účastníci, kteří podstoupili rentgenové vyšetření hrudníku [21].

Významnou evropskou studií časné detekce karcinomu plic je evropská studie NELSON, jejíž mortalitní výsledky byly zveřejněny v Torontu 25. září 2018. Do programu bylo zahrnuto celkem 15 792 osob. Jednalo se o asymptomatické pacienty s vysokým rizikem karcinomu plic. Pacienti byli rozděleni do dvou ramen v poměru 1 : 1. Pacienti z prvního ramene podstoupili vyšetření CT při zařazení do studie, následně po 1, 3 a 5,5 letech. Účastníci ve studijním ramenu podstoupili screening na začátku a pak 1, 3 a 5 let po randomizaci. Byli ve většině případů sledováni po dobu 10 let. Studie ukázala snížení úmrtnosti na rakovinu plic, a to zejména u mužů, o 26 % (95% interval spolehlivosti 9–41 %) [22,23].

V současné době je připravován program vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách i v ČR. Na základě výše uvedených studií NLST a NELSON

představují nejvhodnější cílovou populaci kuřáci (současní či bývalí), jejichž kuřácká minulost čítá alespoň 20–30 balíčkoroků a jsou ve věku 55–75 let. Na podkladech studií NLST a NELSON, které jsou aktuálně v oblasti ověřování účinnosti screeningu karcinomu plic nejvýznamnější, se jeví jako vhodné screeningové vyšetření k detekci karcinomu plic LDCT. Jedná se o metodu výpočetní tomografie, která využívá snížené dávky záření, a představuje tedy sníženou radiační zátěž pro pacienta.

Primárním cílem programu časného zachytu karcinomu plic je časná a přesná diagnóza daného onemocnění, která v kombinaci s vhodnou navazující léčbou povede ke snížení mortality v důsledku tohoto onemocnění. ČR je v současné době výrazně zatížena tímto onemocněním a většina pacientů má v době diagnózy pokročilé stadium nemoci a nádor již není operovatelný. Navzdory významnému vývoji v onkologické léčbě přežití těchto pacientů zůstává nízké a 5 let od stanovení diagnózy se dožije dle literatury přibližně 5 % nemocných (5leté přežití se s ohledem na zdroj mírně liší, pohybuje se však okolo zmíněných 5 %). Z aktuálně dostupných údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky je celkové 5leté přežití pacientů s bronchogenním karcinomem v ČR o něco vyšší a dosahuje > 10 %, i přesto patří bronchogenní karcinom mezi diagnózy se špatnou prognózou [17].

Časná a přesná diagnóza bronchogenního karcinomu je nezbytná zejména pro zahájení léčby v rané fázi onemocnění, kdy nádor ještě nemetastazoval do okolních tkání a pacient může podstoupit chirurgický zákrok. Pokud je onemocnění odhaleno v raném stadiu (stadium I), přibližně 60 % pacientů se dožije 5 let od stanovení diagnózy, ve stadiu II je toto procento nižší (30 %) a u pozdních stadií dosahuje přežití řádově jednotek procent. Přínos časné diagnostiky je tedy zcela zásadní a může významně prodloužit život pacientů a v některých případech také vede k vyléčení onemocnění [4,17].

Určitým rizikem programu je radiační zátěž, která odpovídá přibližně 1,5 mSv na jedno vyšetření, což je ale dávka

nízká, v podstatě zanedbatelná. Je nicméně skutečností, že u pacienta může dojít k „overdiagnosis“, tedy detekci onemocnění, která by zdraví pacienta nijak neovlivnila (pacient by před klinickou manifestací pravděpodobně zemřel z jiné příčiny). Takového pacienta tedy vystavujeme zbytečnému vyšetřování a léčbě, které ho mohou poškodit, proto je třeba, aby každý pacient vstupující do screeningového procesu byl o tomto riziku řádně poučen a zároveň aby diagnostický proces riziko „overtreatmentu“ co nejvíce minimalizoval [24].

V ČR představují cílovou populaci navrženého populačního pilotního programu kuřáci (současní či bývalí), jejichž kuřácká minulost čítá alespoň 20 balíčkoroků a jsou ve věku 55–74 let. Velikost populace ČR v dané věkové kategorii je dle dat Českého statistického úřadu přibližně 2,6 mil. osob a podmínku kuřáctví splňuje dle přiložených rozvah založených na demografických datech a výběrových šetřeních přibližně 500 000 vysoce rizikových osob [24].

Ještě před zahájením programu časného zachytu onemocnění je zapotřebí, aby byl představen laické i odborné veřejnosti. Do procesu pilotního programu časného zachytu karcinomu plic jsou zapojeni praktičtí lékaři pro dospělé, ambulantní pneumologové a radiologická pracoviště komplexních onkologických center (KOC), kde bude probíhat návazná pneumoonkochirurgická péče dle stávajících standardů. Vyhledávání karcinomu plic bude spojeno i s osvětovou kampaní, jejímž cílem bude zvýšení povědomí v populaci jednak o riziku vzniku karcinomu plic na základě kouření a pozitivním efektu ukončení kouření a jednak o vlastním programu časného zachytu za účelem zvýšit účast cílové populace [24].

Místem primárního kontaktu budou praktičtí lékaři pro dospělé, kteří budou vyhledávat rizikové osoby (věk, kuřáctví v anamnéze) a cíleným rozhovorem ověřit zátěž (20 balíčkoroků). Praktičtí lékaři odešlou osoby splňující kritéria k ambulantnímu pneumologovi. Ambulantní pneumologové provedou cílené plicní vyšetření, vyloučí jiné závažné onemocnění, příp. doplní vhodnou diagnostiku dle stávajících pravidel. Ambu-

lantní pneumolog provede základní intervenci k zanechání kouření a zhodnotí vhodnost účasti klienta k léčbě v centru pro odvykání kouření. Vhodné osoby pro pokračování vyšetřovacího algoritmu odešlou do radiodiagnostického centra v KOC. Radiodiagnostické vyšetření LDCT bude provedeno dle metodiky Národního radiologického standardu na radiologickém pracovišti pomocí CT přístroje splňujícího kritéria pro časný záchyt karcinomu plic. Odborný lékař-radiolog zhodnotí a popíše snímek. Výsledky vyšetření předá radiologické pracoviště ambulantnímu pneumologovi nebo praktickému lékaři v situacích, kdy tento pacienta na vyšetření odeslal [24].

Ambulantní pneumolog získá výsledek LDCT z radiologického pracoviště a dále bude koordinovat proces časnýho záchytu. V případě negativního výsledku bude pacient referován na následující LDCT, v doporučeném schématu screeningového vyšetření v dalším roce a poté po 2 letech. Při nejistém výsledku bude pacient referován na opakované LDCT v kratším intervalu. Při pozitivním výsledku bude pacient referován na pneumoonkochirurgické pracoviště k odbornému konziliu a dalším vyšetře-

ním. Odborná pneumoonkochirurgická péče dle stávajících standardů bude probíhat beze změny [24].

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada Publishing 2004.
2. Ginsberg RJ. Lung Cancer. London: BC Decker Hamilton 2002.
3. Pešek M et al. Bronchogenní karcinom. Praha: Galén 2002.
4. Skříčková J, Kolek V et al. Základy moderní pneumoonkologie. 2. rozšířené vyd. Praha: Maxdorf 2017: 561.
5. Lababede O. Imaging in lung cancer staging. [online]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/362919-overview>.
6. Hochegger B, Marchiori F, Sedlacek O et al. MRI in lung cancer: a pictorial essay. Br J Radiol 2011; 84(1003): 661–668. doi: 10.1259/bjr/24661484.
7. Huellner MW, de Galiza Barbosa F, Husmann L et al. TNM staging of non-small cell lung cancer: comparison of PET/MR and PET/CT. J Nucl Med 2016; 57(1): 21–26. doi: 10.2967/jnumed.115.162040.
8. Lee SM, Goo JM, Park CM et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer: prospective comparison of PET/MR and PET/CT. Eur Radiol 2016; 26(11): 3850–3857. doi: 10.1007/s00330-016-4255-0.
9. Lin EC, Alavai A. PET and PET/CT – a clinical guide. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2009.
10. Kolek V, Kašák V, Vašáková M et al. Pneumologie. 3. vyd. Praha: Maxdorf 2017.
11. Vašáková M, Kolek V, Pohouněk P et al. Bronchologie a pneumologická cytodiagnostika. Praha: Maxdorf 2017.
12. Votruba J, Šimovič J. Plicní endoskopie. Praha: Mladá fronta 2017.
13. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer. International staging project on lung cancer. J Thorac Oncol 2006; 1: 281–6.
14. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
15. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG et al. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. Quant Imaging Med Surg 2018; 8(7): 709–718. doi: 10.21037/qims.2018.08.02.
16. Brierley JD, Gospodarowitz MK, Wittekind C et al. TNM classification of malignant tumours, 8th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell Publishing 2017.
17. Dušek L, Malúšková D, Mužík J et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. Onkologická Revue 2016; 8: 7–11.
18. Blandin Knight PA, Crosbie H, Balata J et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. Open Biol 2017; 7(9), 170070. doi: 10.1098/rsob.170070.
19. Kubík A, Polák J. Lung cancer detection. Results of the randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 1986; 57: 2428–2437.
20. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal, and ovary (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306(17): 1865–1873. doi:10.1001/jama.1591.
21. Aberle DR, Berg CD, Black WC et al. The national lung screening trial: overview and study design. Radiology 2011; 258(1): 243–253. doi: 10.1148/radiol.10091808.
22. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. Lancet Oncol 2014; 15(12): 1342–1350. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70387-0.
23. de Koning HJ, Carlijn M, van der Aalst CM et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med 2020; 382(6): 503–513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
24. <https://www.mzcr.cz/metodika-realizace-populacniho-pilotniho-programu-casneho-zachytu-karcinomu-plic/>.

Role multidisciplinárního týmu a molekulárního tumor boardu v léčbě pacienta s karcinomem plic

The role of multidisciplinary team and molecular tumor board in the treatment of a patient with lung cancer

Grell P., Bořilová S., Bílek O., Kiss I.

Klinika komplexní péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Indikace vhodné terapie u pacientů s karcinomem plic je v dnešní době založena na precizní molekulární charakteristice jejich tumorů. Karcinom plic je jedním z nejlépe popsáných solidních nádorů. V současnosti jsou v rámci běžné klinické praxe již k dispozici metody, které dokážou poměrně rychle, přesně a i finančně relativně výhodně analyzovat desítky genů a umožnit tak vytvoření komplexní molekulární charakteristiky nádoru. Na základě toho je možné pacientovi ušít léčbu přesně na míru a dosáhnout tak i s metastatickým onemocněním dlouhodobého a kvalitního přežití. Nové technologie přinášejí stále více informací a převést je do nejlepšího klinického benefitu pro pacienta může být náročné. Zde nachází své uplatnění multidisciplinární přístup v podobě molekulárního tumor boardu. Jeho rolí je snaha o indikaci vhodné terapie na základě zjištěné genetické alterace. Dnes máme k dispozici desítky cílených preparátů a objevují se nové léčebné možnosti i u doposud neovlivnitelných genetických alterací.

Klíčová slova

karcinom plic – komplexní molekulární profilování – molekulární tumor board – precizní onkologie – cílená terapie

Summary

Nowadays, selection of appropriate therapy in patients with lung cancer is based on comprehensive molecular characteristics of their tumors. On molecular level, lung cancer is one of the best described solid tumors. Currently, there are already methods in routine clinical practice that enable a relatively quick, accurate and cost-effective analysis of dozens of genes and thus make it possible to determine a complex molecular characteristic of a tumor. This creates new possibilities to tailor the treatment to the patients to achieve long-term survival with a good quality of life. New technologies bring more and more information and to transform it into the best clinical benefit for the patient can be challenging. This is a place for the multidisciplinary approach in the form of a molecular tumor board. Its role is to try to indicate appropriate therapy based on the identified genetic alteration. Today, dozens of targeted drugs are available and new treatment options are emerging even for genetic alterations, which until now seemed to be undruggable.

Key words

lung cancer – comprehensive molecular profiling – molecular tumor board – precision oncology – targeted therapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Peter Grell, PhD.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: grell@mou.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S20

Úvod

Personalizovaná léčba pacientů s nádory plic je založena na precizní molekulární charakteristice jejich nádorů a indikaci vhodné terapie. Karcinom plic v rámci solidních nádorů patří k molekulárně vůbec nejlépe charakterizovaným. Je to důsledek rozvoje poznání jednotlivých aspektů onkogeneze s rozšiřujícími se možnostmi jejího ovlivnění v podobě nových a účinnějších preparátů cílené léčby, biologické léčby a imunoterapie. Současně je to dáno i rozmachem a dostupností různých stále sofistikovanějších biotechnologií, které umožňují získat podrobnější informace o těchto procesech. U části pacientů proto může cílená léčba zásadním způsobem změnit prognózu jejich onemocnění a prodloužit přežití na roky kvalitního života. Tento koncept precizní medicíny není žádoucím postupem v rámci klinických studií, ale je již součástí běžné klinické praxe.

Precizní onkologie

V dnešní době se součástí běžné klinické praxe stává molekulární profilování solidních nádorů pomocí sekvenování nové generace (new generation sequencing – NGS). Cestou není finančně, časově i interpretačně náročné cel-exomové sekvenování a ani sériové vyšetření jednotlivých genů, které vyžaduje relativně větší množství nádorové tkáně (což je u karcinomu plic ne vždy splnitelný požadavek) a vzhledem k počtu v dnešní době vyšetřovaných genů je i pracnější metodou. Ukazuje se, že ideální cestou bude multigenový přístup ve formě komplexního genomického profilování k identifikaci všech čtyř tříd alterací (substituce párů bází, variace počtu kopií, inserce/delece a přeskupení – rearranžment) v desítkách nebo stovkách genů. Právě adenokarcinom plic patří ke skupině nádorů, u kterých Evropská společnost pro klinickou onkologii (ESMO) doporučuje využití metod NGS pro zhodnocení komplexní molekulární charakteristiky v rámci rutinní praxe [1].

Dnes je jako základ pro iniciační molekulární diagnostiku adenokarcinomu plic požadováno vyšetření mutačního stavu genů *EGFR*, *ALK* a *ROS1*, ale po-

stupně se přidávají i *NTRK*, *HER2*, *RET* a *MET*. Součástí komplexní molekulární charakteristiky u karcinomu plic je i zjišťování exprese PD-L1 jako prediktivního markeru odpovědi na imunoterapii. Komplexní genomické profilování poskytne navíc i informaci o mutační náloži nádoru (tumor mutational burden – TMB). TMB je ale marker, který ještě bude vyžadovat přesnější a důkladnější charakteristiku, aby pomohl k jednoznačnějšímu rozhodování v běžné klinické praxi, nicméně o jeho významu není pochyb. Samostatnou a rozsáhlou kapitolou je využití tekuté biopsie u pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic (non-small cell lung carcinoma – NSCLC). Tekutá biopsie je již dnes běžně využívána v rámci diagnostiky mutace *EGFR*, pokud není dostupné dostatečné množství nádorové tkáně. Detekce fúzí pomocí tekuté biopsie je komplikovanější proces, ale Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) již schválil některé multigenové diagnostické testy, které umožňují vyšetření i fúzí nebo amplifikací pomocí tekuté biopsie [2]. Obecně je tekutá biopsie spojována s menší senzitivitou než klasická tkáňová biopsie, nicméně jsou i práce, které naopak dokládají vyšší procento zachytu právě pomocí tekuté biopsie [2]. Navíc tekutá biopsie podává ucelenou informaci i přesto, že samotný tumor může být směsí několika heterogenních klonů nádorových buněk. Dále je možné tekutou biopsii využít i v případě progresu onemocnění ke zjištění možného vzniku rezistentní mutace, typickým příkladem je mutace T790M při anti-*EGFR* terapii a následná indikace osimertinibu [3], ale podobně je možné její využití i u pacientů s *ALK* fúzí [4]. Navíc důležitost tekuté biopsie bude do budoucna jistě stoupat a může mít jak diagnostický význam [5] – umožňuje časnější záchyt karcinomu plic, tak i prognostický význam – pacienti s pozitivitou tekuté biopsie mají horší prognózu [6]. Lze ji také využít k monitoringu efektu terapie [7].

Molekulární tumor board

Dnešní schopnost získat z jednoho vzorku nádoru rozsáhlé množství informací, jakkoliv obdivuhodná, sebou

přináší i větší nároky na schopnost interpretace a převedení velkého množství dat do klinického výstupu pro konkrétního pacienta. Z tohoto důvodu je žádoucí, aby tyto výsledky byly hodnoceny komplexně pomocí multidisciplinárního týmu. Proto vznikají indikační komise pro precizní molekulární onkologii neboli tzv. molekulární tumor board (MTB). MTB existuje na každém renomovaném onkologickém světovém pracovišti a měl by být součástí každého onkologického centra s komplexním přístupem k léčbě pacientů. Je nedílnou součástí konceptu precizní onkologie a např. německá skupina Molekulární diagnostiky a terapie konkrétně doporučuje jeho formu [8]. MTB je komise, které se účastní klinický onkolog, molekulární biolog, patolog, genetik, bioinformatik, farmakolog a event. další odbornosti. V MOU funguje MTB od října 2019. Cílem MTB je zhodnocení výsledků genomického profilování, tedy popis, které mutace jsou významné a podstatné pro rozvoj a progresi onkologického onemocnění, tzv. řídicí mutace, příp. která signální dráha je zodpovědná za agresivitu onemocnění. Současně by se měly hodnotit i alterace neznámého nebo nejasného významu. Důležitým aspektem je posouzení, zda je daná mutace biologicky stejně významná u různých histologických typů nádorů. Zásadním krokem je pak indikace terapie na základě interpretace genomických dat. ESMO vydala doporučení, které se snaží hodnotit vztah mezi zjištěnou genetickou alterací a efektem cílené terapie [9]. Vypracovala škálu ESCAT, která řadí interakce mezi lékem a genetickou alterací do čtyř kategorií. U kategorie 1 je zcela prokázán efekt konkrétní terapie u konkrétní alterace, efekt byl potvrzen klinickými studiemi a léčba by měla být doporučovaným standardem péče v běžné klinické praxi. Příkladem u karcinomu plic je mutace *EGFR*, *ALK* a *ROS1* a pozitivita PD-L1 a odpovídající terapie. Do kategorie 2 jsou řazeny mutace a cílená terapie, u kterých se předpokládá klinický benefit, jehož rozsah není zatím úplně znám a je vyžadováno potvrzení větším množstvím ideálně prospektivních dat. Kategorie 3 je léčba a mutace, u které se předpokládá efekt na základě dat u ji-

ného typu nádoru nebo podobné molekulární alterace. U kategorie 4 byl pozorován efekt na základě preklinických testů a úroveň klinických dat je generována pouze v rámci časných fází klinického hodnocení.

V procesu rozhodování dále můžou napomoci na internetu dostupné rozsáhlé databáze genetických variant, z nichž některé obsahují i hodnocení jejich prognostického a prediktivního významu. Mezi nejvýznamnější databáze patří OncoKB, která vznikla na půdě Memorial Sloan Kettering Cancer Center a která podobně jako ESMO umožňuje hodnocení genetické alterace a příslušné terapie dle různých úrovní evidence [10]. Mezi další užitečné databáze patří My Cancer Genome z Vanderbilt-Ingram Cancer Center [11]. Mezi jedny z nejkomplexnějších patří portál AACR Project GENIE [12]. Jedná se o veřejně dostupný mezinárodní registr sdílející tzv. real world molekulární a klinická data z 19 předních onkologických center. Sdílení dat a klinických zkušeností proto může zásadním způsobem zlepšit výsledky precizní medicíny v rámci běžné klinické praxe. MTB by i zde měl přispět ke sdílení a podpoře dat nejenom v rámci samotného pracoviště, ale i na národní a nadnárodní úrovni. Vzhledem k exponenciálnímu množství dat, která s sebou přináší genomické profilování a nutnost komplexní analýzy těchto informací jednotlivě, ale i v souvislostech, bude v budoucnu jistě hrát zásadní roli i umělá inteligence. V neposlední řadě by měl MTB vzhledem k vysoce odbornému multidisciplinárnímu přístupu a postupně se rozvíjejícím zkušenostem vytvářet tlak na plátce péče, aby léčba, která je jednoznačně indikovaná na základě klinických dat, byla u konkrétního pacienta i hrazena.

Klinické studie precizní onkologie

Několik klinických studií se snažilo zhodnotit efektivitu přístupu precizní onkologie. Z principu jsou tyto studie limitované v té době dostupným molekulárním testováním a možnostmi cílené terapie – obě oblasti dosáhly v posledních letech zásadního vývoje. Stěžejním faktorem je pak frekvence ovlivnitelných mutací, která se může pohybovat u jed-

notlivých alterací v rozsahu pouze jednotek procent z celkové populace vyšetřovaných pacientů. Není proto divu, že starší studie, jako např. ProFILER [13], SHIVA [14] a MOSCATO-01 [15] prokázaly ne celkem přesvědčivý benefit v rámci celé screenované populace. Nicméně samotné vyšetření komplexního genomického profilu v běžné klinické praxi v dostatečné kvalitě je v současnosti jednoznačně proveditelné, což potvrzují předběžné výsledky rozsáhlé studie NCI-MATCH [16], kdy nábor pacientů je mnohonásobně vyšší, než bylo původně zamýšleno, a u velké většiny pacientů bylo vyšetření provedeno na adekvátní kvalitativní úrovni. Jedny z recentních rozsáhlejších klinických studií precizní medicíny jsou studie DRUP [17] a TAPUR [18].

Studie The Drug Rediscovery Protocol (DRUP) je klinická studie nizozemských autorů, která hodnotí efektivitu a toxicitu dostupných protinádorových cílených léků u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním s potenciálně targetovatelným cílem hodnoceným pomocí genomického testování nebo imunohistochemie. Do listopadu 2019 do ní bylo zařazeno 1 145 pacientů různých histologických typů, z nichž u 500 byla zahájena terapie cílenou/biologickou léčbou. Nejčastěji byla identifikována amplifikace/overexprese HER2 (135 pacientů), mutace *CDKN2A* (104 pacientů) a mutace *BRCA1/2* (81 pacientů), mismatch-repair deficiency (98 pacientů) a vysoká mutační nálož (171 pacientů). Klinický benefit byl pozorován u všech typů terapie (imunoterapie 36 %, monoklonální protilátky 27 %, malé molekuly / PARP inhibitory 3 %).

Americká studie TAPUR je studie fáze II, která podobně jako předchozí studie hodnotí protinádorový efekt komerčně dostupných cílených léků mimo indikace schválené FDA u pacientů s pokročilým tumorem, kteří již nemají prospěch ze standardní terapie. Pacienti jsou zařazeni do skupin na základě typu onemocnění, genetické alterace a studijního léku. Výsledky ze dvou kohort, do kterých byli zařazeni pacienti s NSCLC, byly recentně publikovány. V kohortě pacientů bez mutace *KRAS*, *NRAS* nebo *BRAF* byl aplikován cetuximab, nebyl ale zjištěn klinický benefit z jeho podávání [19]. V další

kohortě hodnotili efekt palbociklibu u pacientů s mutací inhibitoru cyklin-dependentních kináz 2A (*CDKN2A*) [20]. Výsledky ukazují míru kontroly onemocnění u 29 % pacientů a medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) 7,9 týdne a medián celkového přežití (overall survival – OS) 20,6 týdne. Mezi další studie založené na podobném principu a věnující se karcinomu plic patří studie The National Lung Matrix Trial [21]. Jedná se o studii fáze II s adaptivním designem, do které jsou zařazováni pacienti s pokročilým karcinodem plic, který na standardní terapii progreduje. Analyzovaný genetický panel obsahuje 28 genů a stratifikuje pacienty do 22 kohort, testováno je 8 léků. Recentně byly publikovány výsledky z 19 kohort (11 uzavřených, 8 otevřených). Celkově bylo screenováno 5 467 pacientů, z nichž 2 007 bylo zařazeno do studie na základě definovaného molekulárního cíle a z nich bylo 302 pacientů alokováno k cílené terapii. Na základě předběžných výsledků prokázalo relevantní klinický benefit jen omezené množství léků.

Tyto výsledky nezní příliš povzbudivě, nicméně často z těchto studií vycházejí signály o specifické skupině pacientů, třeba i s velice raritní genetickou alterací, nebo signály o efektu terapie u dosud neschválené indikace.

Nové terapeutické možnosti cílené léčby u NSCLC

Koncept cílené léčby u nemalobuněčného plicního karcinomu byl nastartován v roce 2004 objevem mutace EGFR a její prediktivní hodnoty na léčbu EGFR inhibitorem – gefitinibem [22,23]. Od té doby byly postupně odhaleny a rutinně zavedeny do praxe i další řídicí mutace, např. *ALK* a *ROS1*. Právě v oblasti léčby NSCLC byl za poslední roky zaznamenán největší rozmach jak v cílené terapii, tak v imunoterapii. Jen v roce 2020 FDA schválila 8 nových indikací léků u NSCLC, vč. některých úplně nových terapeutických skupin (inhibitory RET a MET). V následujícím textu se budeme věnovat novým a nadějným terapeutickým cílům u NSCLC.

Mutace *BRAF*

BRAF patří mezi serin/threonin kinázy a je součástí signální dráhy RAS-RAF-

-MEK-ERK, která podporuje buněčný růst, proliferaci a přežití buňky. Somatické mutace v *BRAF* se vyskytují u několika různých druhů nádorů (melanomu, papilárního karcinomu štítné žlázy, kolorektálního a ovariálního karcinomu a také u NSCLC). Klinický význam mutací V600 *BRAF* byl prokázán efektivitou inhibitorů *BRAF* a/nebo MEK u pacientů s *BRAF* mutovaným maligním melanomem nebo kolorektálním karcinomem. Mutace *BRAF* se vyskytuje přibližně u 2–4 % pacientů s NSCLC [24]. Více než 85 % těchto mutací je pozorováno u adenokarcinomů, i když byly nalezeny také u jiných histologických podtypů, vč. spinocelulárního karcinomu a velkobuněčného karcinomu [24–26]. Nejčastějším typem mutace je substituce glutamátu za valin na kodonu 600 (V600E) [25,27]. Na rozdíl od maligních melanomů, u nichž je většina *BRAF* mutací V600E, se mutace V600E u NSCLC vyskytuje pouze přibližně v polovině *BRAF* mutovaných plicních adenokarcinomů [28–30]. Široké spektrum zbývajících mutací nazývaných taky non-V600E *BRAF* mutace je detekované nejčastěji na exonech 11 a 15 [31]. Na rozdíl od mutací *EGFR* a *ALK*, které se vyskytují častěji u nekuřáků, několik studií prokázalo, že většina pacientů s mutací *BRAF* jsou bývalí nebo současní kuřáci [24–26,29]. Vliv V600E a non-V600E mutace *BRAF* na přežití je doposud nejasný a výsledky studií jsou protichůdné. Např. norští autoři nenašli rozdíl v celkovém přežití napříč klinickými stadii mezi V600E *BRAF* mutovanými a *BRAF* nemutovanými pacienty [32]. Tato data jsou ale v rozporu s italskou studií, kde V600E *BRAF* mutovaní pacienti měli kratší jak přežití bez nemoci, tak i OS v porovnání s *BRAF* nemutovanými pacienty [33]. Prediktivní hodnota mutace *BRAF* při léčbě platinovými deriváty není také zcela jasná. Retrospektivní analýza amerických autorů [30] prokázala horší léčebnou odpověď na chemoterapii na bázi platiny u pacientů s mutací V600E v porovnání s pacienty s non-V600E mutací nebo bez mutace *BRAF*, avšak tyto výsledky nebyly statisticky signifikantní a jejich klinický význam je tedy sporný [34].

Účinnost *BRAF* inhibitoru vemurafenibu byla prokázána v „basket“ typu kli-

nické studie, kam bylo zahrnuto 20 pacientů s *BRAF* mutovaným NSCLC z celkem 122 pacientů s *BRAF* mutovanými nemelanomovými typy nádorů. Osmnáct z těchto 20 pacientů mělo mutaci *BRAF* V600. Z těchto pacientů bylo 95 % předléčeno minimálně jednou linií léčby. Regrese tumoru byla pozorována u většiny pacientů (14 z 19 pacientů). PFS bylo 7,3 měsíce (95% CI 3,5–10,8) a 12měsíční PFS bylo 23 % (95% CI 6–46) [33].

Ve francouzské multicentrické klinické studii byla analyzována účinnost vemurafenibu u 118 pacientů s *BRAF* mutovaným pokročilým NSCLC. Mutaci *BRAF* V600 mělo 101 pacientů a mutaci *BRAF* non-V600 17 pacientů. Medián follow-up byl 23,9 měsíce. V kohortě *BRAF* V600 bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) 44,9 % (95% CI 35,2–54,8), PFS bylo 5,2 měsíce (3,8–6,9 měsíce) a OS 10 měsíců (6,8–15,7 měsíce). V kohortě s non-V600 *BRAF* mutovaným NSCLC nebyla ale zaznamenána žádná odpověď na léčbu [34].

Účinnost kombinované léčby inhibitory *BRAF* (dabrafenib) a MEK (trametinib) prokázala multicentrická studie fáze II, která hodnotila účinnost kombinace ve třech kohortách. Do kohorty A bylo zařazeno 84 pacientů s pokročilým NSCLC s mutací *BRAF* V600E, z nichž 78 bylo předléčeno alespoň 1. linií chemoterapie a 6 pacientů nebylo léčeno předchozí léčbou. Pacienti v této kohortě byli léčeni monoterapií dabrafenibem. V kohortě B bylo léčeno kombinací dabrafenib + trametinib 57 předléčených pacientů s NSCLC s *BRAF* mutací V600E. Kombinací byli léčeni i pacienti v poslední kohortě C, do které bylo zařazeno 36 nepředléčených pacientů s *BRAF* V600E mutovaným NSCLC. ORR byla v kohortě A 33 % (95% CI 23–45), v kohortě B 63 % (95% CI 49–76) a v kohortě C 64 % (95% CI 46–79). Toxicita v kohortách s kombinovanou terapií *BRAF* a MEK inhibitoru byla dobře zvládnutelná a profil toxicity byl podobný jako u kombinované terapie u pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým maligním melanomem. Medián PFS byl v kohortě A 5,5 měsíce (95% CI 3,4–7,3 měsíce), v kohortě B 9,7 měsíce

(95% CI 6,9–19,6 měsíce) a v kohortě C 10,9 měsíce (95% CI 7,0–16,6) [35–37].

Dle zmíněných výsledků se léčba kombinací *BRAF* + MEK inhibitorem jeví jako ideální volba u pacientů s pokročilým NSCLC s *BRAF* mutací V600E. Výsledky studie fáze II dokazují lepší efektivitu kombinace *BRAF*/MEK inhibitorů v 1. linii léčby. Pro léčbu *BRAF* non-V600E mutovaných NSCLC nemáme k dispozici dostatečně silná data podporující použití cílené léčby u této skupiny pacientů. Aktuálně probíhá i studie fáze I s inhibitorem ERK (NCT02857270).

Mutace *KRAS*

Mutace *KRAS* je nejčastější mutací u pacientů s adenokarcinomem plic (přibližně u 20–30 % NSCLC) [38] a její výskyt u NSCLC je spojen se špatnou prognózou [39]. Většina mutací *KRAS* se nachází v kodonech 12, 13, 61 a 146, ačkoliv mutace v kodonu 146 je u NSCLC vzácná [40]. Nejčastější mutací *KRAS* u NSCLC je G12C (téměř 50 % všech mutací *KRAS*), po které následuje G12V a G12D [41]. Výsledkem onkogenní mutace *KRAS* je deregulace signálních drah, což vede ke konstitutivní aktivaci efektorových drah a ke vzniku a progresi nádoru [42].

Díky biologické struktuře proteinu *KRAS* a jeho vysoké afinitě k GDP/GTP byla *KRAS* mutace ještě donedávna považována za neovlivnitelnou pomocí cílené terapie. Proto klinické studie směřovaly k ovlivnění *KRAS* aktivovaných signálních drah. Jako jeden z možných terapeutických preparátů byl testován inhibitor MEK – selumetinib, u kterého byly v kombinaci s docetaxelem prokázány pozitivní výsledky ve studii fáze II oproti skupině pacientů léčených docetaxelem s placebem (OS 9,4 měsíce a PFS 5,3 měsíce ve skupině se selumetinibem vs. OS 5,2 měsíce a PFS 2,1 měsíce ve skupině s placebem) [43]. Bohužel ve studii fáze III SELECT-1 již tento benefit prokázán nebyl [44]. Dalším logickým místem k ovlivnění signální kaskády RAS je enzym RAF. Nicméně ani tady studie se sorafenibem nepřinesly očekávaný klinický benefit. Studie fáze III MISSION porovnávající účinnost sorafenibu vs. placebo u předléčených pacientů s NSCLC sice v podskupině s *KRAS* mutovanými

NSCLC prokázala statisticky významně prodloužené PFS (2,6 vs. 1,7 měsíce), ale u OS tento efekt dosažen nebyl [45]. Ani další studie fáze III BATTLE-1, také testující účinnost sorafenibu oproti placebo, nepřinesla statisticky významné zlepšení míry kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) u KRAS mutovaného podskupiny pacientů (DCR 61 vs. 32 %; $p = 0,11$) [46]. Vzhledem k tomu, že aktivace proteinu RAS má za následek progresi buněčného cyklu prostřednictvím aktivace cyklin dependentní kinázy 4/6 (CDK 4/6), která vede k fosforylaci retinoblastomového proteinu a následně k přechodu z G1 do S buněčné fáze, byl ve studii JUNIPER zkoumán efekt inhibitorů CDK 4/6 u pacientů s KRAS mutovanými NSCLC. Tato studie fáze III porovnávala účinnost abemaciclibu a erlotinibu. Přestože ve skupině s abemaciclibem bylo statisticky prodlouženo PFS (3,6 vs. 1,9 měsíce) oproti skupině s erlotinibem ($p < 0,001$) ale medián celkového přežití statisticky prodloužen nebyl (7,4 vs. 7,8 měsíce; $p = 0,77$) [47].

Z výše popsaného plyne, že ovlivnění enzymů signálních drah aktivovaných proteinem KRAS nevede k dostatečné klinické odpovědi. Tato skepse se zlepšila objevením přímých inhibitorů KRAS. A přestože žádný z těchto inhibitorů není zatím schválen FDA, u několika léků již byly ve studiích prokázány slibné klinické účinky. První z nich, sotorasib (AMG 510), tvoří ireverzibilní kovalentní vazbu s atomem síry v cysteinovém zbytku, který je přítomen v mutované formě G12C KRAS, nikoli však v normální formě. Tento inhibitor je tedy selektivní pro G12C mutaci KRAS, která je nejčastější u NSCLC. Efektivita sotorasibu byla hodnocena ve studii fáze I/II CodeBreak 100 a výsledky jsou velmi pozitivní. ORR byla 32,2 % (19 pacientů), 88,1 % pacientů dosáhlo kontroly onemocnění a PFS bylo 6,3 měsíce [48]. Ve studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které by vedly k přerušení léčby nebo úmrtí. Celkem 73 pacientů (56,6 %) mělo vedlejší nežádoucí účinky (NÚ) související s léčbou a 15 pacientů (11,6 %) mělo NÚ stupně ≥ 3 . Aktuálně probíhá nábor pacientů do studie fáze III – CodeBreak 200, která porovnáva efekt sotorasibu oproti docetaxelu u pa-

cientů s NSCLC s G12C mutací KRAS. Dalším slibným inhibitorem KRAS mutace G12C je adagrasib (MRTX849), u kterého bylo ve studii fáze I KRYSTAL-1, a to ve skupině 51 pacientů, dokonce dosaženo ORR 45 % a DCR 96 %. Profil toxicity zahrnoval nevolnost (54 %), průjem (51 %), zvracení (35 %), únavu (32 %) a zvýšení hladiny jaterních enzymů (20 %). Jediným závažným nežádoucím vedlejším účinkem, který se vyskytl u více než jednoho pacienta, byla hyponatremie (2 pacienti) [49]. I když byla mutace KRAS dlouhé roky neovlivnitelná cílovou léčbou, tyto nové preparáty mohou znamenat revoluci nejenom v léčbě NSCLC. Bohužel si musíme ještě počkat na výsledky pozdějších fází klinických studií.

Preskupení (rearanžment) RET

Preskupení RET je genetická alterace, která se nejčastěji vyskytuje u papilárního karcinomu štítné žlázy (přibližně ve 35 % v Severní Americe) a její četnost přibývá po expozici radiačnímu záření [50]. Preskupení RET vzniká fúzí tyrozinkinázové domény RET proto-onkogenu s jiným běžně exprimovaným genem, který mu poskytuje promotor. Tím dochází ke zvýšené expresi tyrozinkinázové domény genu RET, konstitutivně se aktivuje signální dráha MAPK a dochází tak k abnormální proliferaci buněk. U nádoru plic byla poprvé fúze RET objevena v roce 2011 u mladého pacienta, nekuřáka, s adenokarcinomem plic [51]. Výskyt fúze RET u NSCLC je přibližně 1–2 % [52]. Od roku 2011, kdy byla fúze RET u NSCLC objevena, byly zahájeny četné klinické studie s multikinázovými inhibitory, které mají inhibiční efekt na RET. Efektivita multikinázových inhibitorů, jako je kabozantinib, vandetanib a lenvatinib, byla zkoumána u pacientů s fúzí RET v několika studiích časně fáze. Bohužel účinnost těchto preparátů nedosáhla očekávaných výsledků, ORR se pohybovala mezi 16–53 % a PFS mezi 2,9–7,3 měsíce v závislosti na fúzním partnerovi RET [53]. Navíc léčba multikinázovými inhibitory byla doprovázena četnou toxicitou. Nyní probíhají studie fáze II s dalším multikinázovým inhibitorem – alektinibem (ALERT-lung a Darwin II), jejichž první výsledky se očekávají

v červnu 2022 a v lednu 2023. Velkou výhodou alektinibu je, že postrádá antiangiogenní efekt, což zlepšuje jeho profil toxicity.

Největší převrat v léčbě NSCLC s fúzí RET způsobil vývoj selektivních RET inhibitorů. Aktuálně jsou testovány dva nové preparáty: pralsetinib (BLU-667) a selpercatinib (LOXO-292). Bezpečnost a efektivita selpercatinibu byla testována ve studii fáze I/II LIBRETTO-001. Do studie bylo zahrnuto 105 pacientů s NSCLC s fúzí RET. Ve skupině nepředléčených pacientů byla ORR 85 % (95% CI 70–94) a u předléčených pacientů 64 % (95% CI 54–73). Ve skupině 11 pacientů s mozgovými metastázami došlo u 91 % pacientů ke zmenšení mozkových ložisek. Z nežádoucích účinků stupně ≥ 3 se vyskytly: arteriální hypertenze (14 % pacientů), zvýšení aminotransferáz (10 %), hyponatremie (6 %) a lymfopenie (6 %) [54]. Druhý preparát, pralsetinib, byl testován ve studii fáze I ARROW, do které bylo zahrnuto 79 předléčených pacientů s RET fúzním NSCLC, z nichž 39 % mělo mozkové metastázy. Z 57 pacientů, u nichž bylo možné hodnotit léčebnou odpověď, byla ORR 56 % (95% CI 42–69); u 32 pacientů bylo dosaženo částečné odpovědi (partial response – PR), 9 pacientů čekalo na potvrzení PR, u 20 bylo dosaženo stabilizace onemocnění (stable disease – SD) a u 5 pacientů došlo k progresi; DCR byla 91 % (52/57). Léčebné odpovědi byly nezávislé na druhu předchozí léčby a fúzním genotypu RET. Profil toxicity byl přijatelný a jenom 3 % pacientů ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky terapie [55]. Tyto slibné výsledky a dobrý profil toxicity obou preparátů vedly v roce 2020 FDA ke schválení selpercatinibu a pralsetinibu pro léčbu NSCLC a karcinomu štítné žlázy s RET fúzí.

Posledním z nově testovaných léků je multikinázový inhibitor RET-RXD-105 (se sníženou VEGFR aktivitou), který byl testován ve studii fáze I/IIb. Do studie bylo zahrnuto 40 pacientů s NSCLC s fúzí RET a 9 z nich (22,9 %) bylo předléčeno multikinázovým inhibitorem s anti-RET aktivitou. Celková ORR byla u nepředléčených pacientů 19 % (95% CI 8–38; $n = 6/31$), a u pacientů s KIF5B fúzí RET nebyly dokonce pozorovány žádné lé-

čebné odpovědi, přičemž KIF5B je nejběžnějším fúzním partnerem u NSCLC s fúzí *RET*. Na druhé straně pacienti s non-KIF5B fúzními partnery *RET* dosáhli ORR 67 % (95% CI 30–93; n = 6/9) [56].

Výsledky časných fází klinických studií prokázaly, že nové selektivní inhibitory *RET* zlepšily terapeutický efekt u *RET* fúzních NSCLC s přijatelnou toxicitou. Avšak výběr preparátu bude určitě natolik ovlivněn typem fúzního partnera *RET*, přítomností mozkových metastáz a předléceností, nakolik preparáty v jednotlivých podskupinách dosahují různé míry odpovědi.

c-MET

Gen *c-MET* kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor růstového faktoru hepatocytů. Aktivace tohoto receptoru hraje významnou roli v buněčném růstu a v epitelově-mezenchymovém přechodu nádorových buněk přes aktivaci signálních drah RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT-mTOR, WNT- β -katenin a STAT. Aktivace *c-MET* může být způsobena amplifikací, zvýšenou expresí i bodovou mutací. Bodová mutace *MET* se vyskytuje u 3–4 % metastatického NSCLC, přičemž nejběžnější mutací je vynechání přepisu exonu 14 (tzv. exon 14 skipping mutation, ex14sm), který se vyskytuje u 2–3 % NSCLC [57,58]. Dle retrospektivních dat se zdá, že pacienti ve stadiu I–IIIA NSCLC s touto mutací mají větší pravděpodobnost relapsu, avšak ve stadiu IV bylo OS srovnatelné s pacienty s ALK+ NSCLC [59].

První prospektivní studie, která prokázala účinnost multikinázového inhibitoru krizotinibu (inhibitor ALK, *MET* a ROS1) u pokročilého METex14sm NSCLC, byla studie PROFILE 1001. Hodnoty ORR hodnocené u 65 pacientů byly 32 % (95% CI 21–45) a PFS bylo 7,3 měsíce (95% CI 5,4–9,1). Objektivní odpovědi byly pozorovány nezávisle na molekulární heterogenitě mutace *MET* [60]. Kromě krizotinibu jsou v literatuře uváděny i kazuistiky pacientů, kteří dosáhli částečné regrese nádoru na terapii dalším multikinázovým inhibitorem – kabozantinibem [61]. Slibnějších výsledků bylo dosaženo novými selektivnějšími inhibitory *MET*: kapmatinibem, tepotinibem a savolitinibem.

Kapmatinib je velmi účinný selektivní inhibitor *MET*, jehož účinnost byla testována v klinické studii fáze II GEOMETRY mono-1. Do studie byli zařazeni jak pacienti s metastatickým NSCLC s METex14sm předlécení 1–2 liniemi léčby, tak i doposud neléčení pacienti. ORR ve skupině předlécených pacientů byla 39,1 % (95% CI 27,6–51,6) a ve skupině nepředlécených pacientů dokonce 71,4 % (95% CI 51,3–86,8). Toxicita zahrnovala periferní otoky (49 %), nauzeu (43 %), zvracení (43 %), nárůst kreatininu (25 %), dyspnoe (24 %), anorexii (21 %) a únavu (21 %). Většina nežádoucích účinků byla stupně 1 a 2 [62].

Ve studii fáze II VISION byl zkoumán další selektivní inhibitor *MET* – tepotinib. Léčebná odpověď byla hodnocena u 99 pacientů a míra léčebné odpovědi byla 46 % (95% CI 36–57) s mediánem trvání 11,1 měsíce. Léčebná odpověď byla podobná, nezávisle na předlécenosti pacientů. Toxicita stupně ≥ 3 se vyskytla u 28 % pacientů [63].

Účinnost posledního inhibitoru *MET* savolitinibu byla zkoumána v jednoramenné klinické studii fáze II. Dle analýzy publikované v květnu 2020 bylo savolitinibem léčeno 70 pacientů s pokročilým/metastatickým METex14sm NSCLC (histologické podskupiny: 57,1 % adenokarcinomy, 35,7 % sarkomatoidní karcinomy a 7,2 % ostatní histologické podtypy). ORR byla 47,5 % (95% CI 35–61 %), DCR byla 93,4 % (95% CI 84–98), medián doby do progresu byl 6,8 měsíce (95% CI 4,2–13,8 %) a mediánu trvání léčebné odpovědi nebylo zatím dosaženo. Mezi nejčastější druhy toxicity léčby (≥ 20 %) patřily periferní otoky, nevolnosti, zvracení, zvýšené AST/ALT a hypalbuminemie. Výskyt toxicity stupně ≥ 3 byl 41,4 %. Z dosavadních dat z klinických studií se zdá, že nové selektivní inhibitory *MET* mají lepší účinnost s přijatelným profilem toxicity než multikinázové inhibitory [64].

Inzerce/delece a amplifikace HER2 na exonu 20

Mutace (inzerce/delece) exonu 20 *HER2* se vyskytují u 2–3 % plicních adenokarcinomů a zahrnují asi 90 % všech *HER2* aberací, zbylých přibližně 10 % tvoří *HER2* amplifikace [65–69]. Na rozdíl od *HER2* pozitivního karcinomu

prsu zůstává benefit léčby inhibitory *HER2* u NSCLC zatím nejednoznačný. A přestože *HER2* protilátky, jejich konjugáty nebo tyrozinkinázové inhibitory nejsou zatím léčebným standardem, je mnoho pacientů, kteří by z jejich použití v léčbě mohli mít prospěch.

Ačkoliv trastuzumab prokázal výborný efekt u karcinomu prsu a žaludku s amplifikací nebo overexpresí *HER2*, u NSCLC s amplifikací *HER2* nedosáhla léčba trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií uspokojivých výsledků [70,71]. Ani další protilátka proti *HER2* receptoru – pertuzumab – v monoterapii nepřinesla klinicky relevantní prospěch z léčby (ORR byla u 43 léčených pacientů 0 %) [72] a klinická studie s pertuzumabem v kombinaci s erlotinibem musela být předčasně ukončena pro toxicitu [73]. V klinické studii MyPathway typu „basket“ jenom 2 pacienti (13 %) z 16 dosáhli PR [74]. V roce 2022 očekáváme výsledky klinické studie u pacientů s NSCLC a mutací *HER2* na exonu 20 léčených kombinací trastuzumab/pertuzumab/docetaxel (NCT03845270). Nejlepší výsledky u pacientů s NSCLC s mutací *HER2* na exonu 20 přinesl konjugát protilátka-cytostatikum trastuzumab-emtansin (T-DM1). Léčba T-DM1 ve studii fáze II vedla k ORR 44 % (95% CI 22–69 %) a PFS bylo 5 měsíců (95% CI 3–9 měsíců) [75]. Trochu složitější situace nastává u overexprese proteinu *HER2*, kde léčba T-DM1 prokázala ORR 0 % u pacientů s *HER2* IHC 2+ a ORR 20 % (4/20 pacientů) u NSCLC s overexpresí *HER2* IHC 3+ [76]. Podrobnější analýza pacientů ve studii s T-DM1 ukázala, že mutace *HER2* na exonu 20 nekoreluje s amplifikací *HER2*, a overexprese *HER2* nepredikovala odpověď na léčbu [65]. Z toho vyplývá, že NSCLC s mutací *HER2* je odlišnou entitou oproti *HER2* pozitivnímu karcinomu prsu nebo žaludku a potřebuje odlišné terapeutické postupy. Průběžná analýza studie fáze II (DESTINY-Lung01) ukázala velmi slibné výsledky u 42 pacientů s *HER2* mutovanými NSCLC léčených trastuzumabem deruxtekanem (konjugát protilátka-cytostatikum, T-DXd, DS-8201). ORR byla 61,9 % (95% CI 46–76) a odhadované PFS bylo 14 měsíců (95% CI 6,4–14,0) [77].

Dalšími terapeutickými možnostmi jsou malé molekuly tyrozinkinázových inhibitorů. Ty ale nepřinesly očekávaný terapeutický efekt. Do studie fáze II s afatinibem bylo zařazeno 13 pacientů s HER2 mutovanými NSCLC, ale jen u jednoho pacienta bylo dosaženo PR a u šesti pacientů pak SD s PFS 15,9 týdne [78]. Rovněž u dacomitinibu, ireverzibilního inhibitoru HER2, EGFR (HER1) a HER4, byla prokázána jen omezená terapeutická odpověď (ORR 12 %) u pacientů s NSCLC a mutací HER2 [79]. Podobné výsledky přinesla i studie s neratinibem, kde ORR v monoterapii byla dokonce 0 % a v kombinaci s temsirolimem 19 % [80]. První slibné výsledky přinesla studie fáze II ZENITH20 s poziotinibem, silným tyrozinkinázovým inhibitorem EGFR a HER2 na exonu 20. U 74 hodnocených pacientů byla ORR 35,1 % a PFS 5,5 měsíce [81]. Ještě lepší výsledky přinesl další potentní ireverzibilní inhibitor pan-HER2 – pyrotinib. Ve studii fáze II u 15 pacientů s HER2 mutovaným NSCLC bylo s pyrotinibem dokonce dosaženo ORR 53,3 % a mediánu PFS 6,4 měsíce [82].

Genetické alterace u NSCLC v oblasti HER2 jsou v porovnání s karcinodem prsu a žaludku rozdílné, z čehož vyplývají i jiné terapeutické účinky blokátorů HER2. I když u protilátek proti HER2 receptoru zatím nebyl prokázán dostatečný terapeutický efekt, jejich konjugáty přinesly velmi slibné výsledky. Objev nových účinnějších molekul v oblasti tyrozinkinázových inhibitorů s sebou také přinesl lepší terapeutické výsledky i u NSCLC s HER2 mutací.

Fúze NTRK

Geny *NTRK1-3* kódují tyrozinkinázové receptory (TRK) pro růstové faktory – neurotrofiny. Receptory TRK mají tyrozinkinázovou aktivitu a jejich aktivace vede přes signální dráhy PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MAPK a PLC- γ k proliferaci, růstu a přežití neuronů. Patologická aktivace receptorů TRK způsobená fúzí chromozomů nebo bodovou mutací vede k nádorovému růstu. Fúze genu *NTRK* jsou u NSCLC vzácné (vyskytují se u < 1 %) [83] a bodové mutace se u NSCLC nevyskytují vůbec [84].

Mezi prvními NTRK inhibitory uvedenými do praxe byly larotreklinib a entre-

ktinib. U larotreklinibu, selektivního inhibitoru NTRK, bylo napříč histologickými typy nádorů dosaženo výborných výsledků (ORR 80 %) [85]. Dle analýzy podskupiny pacientů s NSCLC a fúzí *NTRK* (zahrnuto 11 pacientů, z nichž u 7 byla hodnocena léčebná odpověď) byla dosažena ORR 71 %, u jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní léčebné odpovědi (complete response – CR), u čtyř PR a u dvou SD; mediánu trvání léčebné odpovědi nebylo dosaženo [86]. Výsledky z podskupiny pacientů s NSCLC jsou shodné s výsledky celkové analýzy. Druhým inhibitorem je entrectinib, inhibitor pan-TRK, ROS a ALK. Efekt entrectinibu u NSCLC byl hodnocen v integrované analýze dvou studií fáze I (ALKA-372-001, STARTRK1) a ve studii fáze II (STARTRK2). Bylo dosaženo ORR 70 % (7/10 pacientů) a u šesti pacientů s mozkovými metastázami bylo u dvou dosaženo CR, u dvou parciální odpovědi a u jednoho stabilizace v CNS [87]. Byť je výskyt fúze *NTRK* u NSCLC vzácný, při léčbě inhibitory NTRK je dosahováno výrazné léčebné odpovědi, a měla by být proto testována hlavně u mladých pacientů.

Závěr

Je patrné, že nemalobuněčný karcinom je velice heterogenní onemocnění. Mimo mutaci *EGFR* se ostatní mutace vyskytují v jednotkách procent. Nicméně i pro tyto málo časté mutace již dnes existují poměrně potentní léky a objevují se nové skupiny léčiv i pro doposud necílitelné mutace, jako je *KRAS*. Zachycení těchto pacientů nám dnes umožňuje multigenové vyšetřování, ideálně ve formě komplexního genomického profilování. V interpretaci této komplexní molekulární charakteristiky nádorů a indikaci správné terapie hraje zásadní roli multidisciplinární přístup ve formě molekulárního tumor boardu.

Literatura

- Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1491–1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
- Leighl N, et al. Abstract 4460: Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(15): 4671–4700. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0624.

- Hochmair MJ, Buder A, Schwab S et al. Liquid-biopsy-based identification of EGFR T790M mutation-mediated resistance to afatinib treatment in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and subsequent response to osimertinib. *Target Oncol* 14(1): 75–83. doi: 10.1007/s11523-018-0612-z.
- Dagogo-Jack I, Rose Branon A, Ferris LA et al. Tracking the evolution of resistance to ALK tyrosine kinase inhibitors through longitudinal analysis of circulating tumor DNA. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: PO.17.00160. doi:10.1200/PO.17.00160.
- Rolfo C, Russo A. Liquid biopsy for early stage lung cancer moves ever closer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17(9): 523–524. doi: 10.1038/s41571-020-0393-z.
- Cargnini S, Canonico PL, Genazzani AA et al. Quantitative analysis of circulating cell-free DNA for correlation with lung cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): 43–53. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.002.
- Akamatsu H, Koh Y, Okamoto I et al. Clinical significance of monitoring EGFR mutation in plasma using multiplexed digital PCR in EGFR mutated patients treated with afatinib (West Japan Oncology Group 8114LTR study). *Lung Cancer* 2019; 131: 128–133. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.021.
- Westphalen BC, Bokemeyer C, Büttner R et al. Conceptual framework for precision cancer medicine in Germany: consensus statement of the Deutsche Krebshilfe working group 'Molecular Diagnostics and Therapy'. *Eur J Cancer* 2020; 135: 1–7. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.019.
- Mateo J, Chakravarty D, Denstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29(9): 1895–1902. doi: 10.1093/annonc/mdy263. doi: https://www.oncokb.org/.
- https://www.mycancergenome.org/.
- https://genie.cbioportal.org/login.jsp.
- Trédan O, Wang Q, Pissaloux D et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfilER trial. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 757–765. doi: 10.1093/annonc/mdz080.
- Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1324–1334. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00188-6.
- Massard C, Michiels S, Ferte C et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017; 7(6): 586–595. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
- Flaherty KT, Gray R, Chen A et al. The molecular analysis for therapy choice (NCI-MATCH) trial: lessons for genomic trial design. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2020; 112(10): 1021–1029. doi: 10.1093/jnci/djz245.
- Hoes LR et al. 594P the drug rediscovery protocol (DRUP): results of the first 500 treated patients. [online]. Available from: https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)40704-5/fulltext.
- Mangat PK, Halabi S, Bruinooge SS et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry study. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: 10.1200/PO.18.00122. doi: 10.1200/PO.18.00122.
- Fisher JG, Tait D, Garrett-Mayer E et al. Cetuximab in patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and ovarian cancer without KRAS, NRAS, or BRAF mutations: results from the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *Target Oncol* 2020; 15(6): 733–741. doi: 10.1007/s11523-020-00753-7.
- Ahn ER, Mangat PK, Garret-Mayer E et al. Palbociclib in patients with non-small-cell lung cancer with CDKN2A alterations: results from the targeted agent and profiling

utilization registry study. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: 757–766. doi: 10.1200/PO.20.00037.

21. Middleton G, Fletcher P, Popat S et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature* 2020; 583(7818): 807–812. doi: 10.1038/s41586-020-2481-8.

22. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–2139. doi:10.1056/NEJMoa040938.

23. Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–1500. doi: 10.1126/science.1099314.

24. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (ICT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.

25. Litvak AM, Paik PK, Woo KM et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1669–1674. doi: 10.1097/JTO.0000000000000344.

26. Tissot C, Couraud S, Tanguy R et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer* 2016; 91: 23–28. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.006.

27. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.

28. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2046–2051. doi: 10.1200/JCO.2010.33.1280.

29. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3574–3579. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.

30. Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(16): 4532–4540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0657.

31. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-Raf is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6(4): 313–319. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.022.

32. Brustugun OT, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84(1): 36–38.

33. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in multiple non-melanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 726–736. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.

34. Mazieres J, Cropet C, Montané L et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 289–294. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.022.

35. Planchard D, Besse B, Groen HJ et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 984–993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.

36. Planchard D, Smit EF, Groen HJ et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.

37. Planchard D, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 642–650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.

38. Sholl LM, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer

mutation consortium experience. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 768–777. doi: 10.1097/JTO.0000000000000516.

39. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323: 561–565. doi: 10.1056/NEJM199008303230902.

40. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 6(2): 201–205.

41. Dogan S, Shen R, Ang DC et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22): 6169–6177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265.

42. O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res* 2019; 139: 503–511. doi: 10.1016/j.phrs.2018.10.021.

43. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 38–47. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70489-8.

44. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317(18): 1844–1853. doi: 10.1001/jama.2017.3438.

45. Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L et al. Monotherapy administration of sorafenib in patients with non-small cell lung cancer (MISSION) trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1745–1753. doi: 10.1097/JTO.0000000000000693.

46. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 44–53. doi: 10.1158/2159-8274.CD-10-0010.

47. Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F et al. A randomized phase 3 study of abemaciclib versus erlotinib in previously treated patients with stage IV NSCLC with KRAS mutation: JUNIPER. *J Clin Oncol* 2018; 36(15): 9025–9025.

48. Hong DS, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020; 383: 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.

49. Dana-Farber Cancer Institute. Targeted inhibitor of mutated KRAS gene shows promise in early trial for lung, bowel, and other solid tumors. [online]. Available from: <https://www.dana-farber.org/newsroom/news-releases/2020/targeted-inhibitor-of-mutated-kras-gene-shows-promise-in-early-trial-for-lung-bowel-and-other-solid-tumors/>.

50. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002; 13(1): 13–16. doi: 10.1385/ep:13:1:03.

51. Ju YS, Lee W-C, Shin J-Y et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012; 22(3): 436–445. doi: 10.1101/gr.133645.111.

52. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18(3): 375–377. doi: 10.1038/nm.2644.

53. Ackermann CJ, Stock G, Tay R et al. Targeted therapy for ret-rearranged non-small cell lung cancer: clinical development and future directions. *OncoTargets Ther* 2019; 12: 7857–7864. doi: 10.2147/OTT.S171665.

54. Drilon A, Oxnard GR, Tan DS et al. Efficacy of seliparitinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813–824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.

55. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 9008–9008.

56. Drilon A, Fu S, Patel MR et al. A Phase I/II trial of the VEGFR-sparing multitargeted RET inhibitor RXDX-105. *Cancer Discov* 2019; 9(3): 384–395. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0839.

57. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014; 511(7511): 543–550. doi: 10.1038/nature13385.

58. Seo JS, Ju YS, Lee W-C et al. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 2109–2119. doi: 10.1101/gr.145144.112.

59. Lee GD, Lee SE, Oh D-Y et al. MET exon 14 skipping mutations in lung adenocarcinoma: clinicopathologic implications and prognostic values. *J Thorac Oncol* 2017; 12(8): 1233–1246. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.031.

60. Drilon AE, Camidge DR, Ou SH et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34(15): 108–108.

61. Wang SX, Zhang BM, Wakelee HA et al. Case series of MET exon 14 skipping mutation-positive non-small-cell lung cancers with response to crizotinib and cabozantinib. *Anticancer Drugs* 2019; 30(5): 537–541. doi: 10.1097/CAD.0000000000000765.

62. Wolf J, Seto T, Han J-Y et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 9004.

63. Paik PK, Filip E, Veillon R et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 931–943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407.

64. Lu S, Fang J, Li X et al. Phase II study of savitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 9519–9519.

65. Li BT, Ross DS, Aisner DL et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 414–419. doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.025.

66. Mazieres J, Peters S, Lepage B et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1997–2003. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6095.

67. Stephens P, Hunter C, Bignell G et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431(7008): 525–526. doi: 10.1038/431525b.

68. Buttitta F, Barassi F, Fresu G et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int J Cancer* 2006; 119(11): 2586–2591. doi: 10.1002/ijc.22143.

69. Arcila ME, Chaff JE, Nafa K et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4910–4918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0912.

70. Krug LM, Miller VA, Patel J et al. Randomized phase II study of weekly docetaxel plus trastuzumab versus weekly paclitaxel plus trastuzumab in patients with previously untreated advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 104(10): 2149–2155. doi: 10.1002/cncr.21428.

71. Gatzemeier U, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(1): 19–27. doi: 10.1093/annonc/mdh031.

72. Herbst RS, Davies AM, Natale RB et al. Efficacy and safety of single-agent pertuzumab, a human epidermal receptor dimerization inhibitor, in patients with non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(20): 6175–6181. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0460.

73. Hughes B, Mileskin L, Townley P et al. Pertuzumab and erlotinib in patients with relapsed non-small cell lung cancer: a phase II study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomog-

raphy imaging. *The Oncologist* 2014; 19(2): 175–176. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0026.

74. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from my pathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018; 36(6): 536–542. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3780.

75. Li BT, Shen R, Buonocore D et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(24): 2532–2537. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9777.

76. Peters S, Stahel R, Bubendorf L et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: efficacy, safety, and biomarkers. *Clin Cancer Res* 2019; 25(1): 64–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1590.

77. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 9504–9504.

78. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U et al. Afatinib in NSCLC with HER2 mutations: results of the prospective, open-label phase II NICHE trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol* 2019; 14(6): 1086–1094. doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.017.

79. Kris MG, Camidge DR, Giaccone G et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1421–1427. doi: 10.1093/annonc/mdv186.

80. Gandhi L, Besse B, Mazieres J et al. MA04.02 neratinib ± temsirolimus in HER2-mutant lung cancers: an international, randomized phase II study. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): S358–S359.

81. Socinski MA, Cornelissen R, Garassino MC et al. LBA60 ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations. *Ann Oncol* 2020; 31(4): S1188.

82. Wang Y, Jiang T, Qin Z et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyro-

tinib. *Ann Oncol* 2019; 30(3): 447–455. doi: 10.1093/annonc/mdy542.

83. Farago AF, Tylor MS, Doebele RC et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: PO.18.00037. doi: 10.1200/PO.18.00037.

84. Marchetti A, Felicioni L, Pelosi G et al. Frequent mutations in the neurotrophic tyrosine receptor kinase gene family in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Hum Mutat* 2008; 29(5): 609–616. doi: 10.1002/humu.20707.

85. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.

86. Drilon A, Kummar S, Moreno V et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(2): ii48–ii49.

87. Paz-Ares L, Doebele RC, Farago AF et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of patients (pts) enrolled in STAR-TRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2019; 30(2): ii48–ii49.

Prediktivní testování u nemalobuněčného karcinomu plic

Predictive testing in non-small cell lung carcinoma

Dundr P.¹, Matěj R.¹⁻³, Němejcová K.¹, Bártů M.¹, Stružinská I.¹

¹ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

² Ústav patologie, 2. LF UK a FN Královské Vinohrady

³ Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FTN Praha

Souhrn

Východiska: Prediktivní testování je u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) zásadní součástí celého diagnostického procesu a nezbytným předpokladem správné léčby. Možnosti testování a spektrum vyšetřovaných markerů se však v souvislosti s rozvojem diagnostických a terapeutických možností mění a v praxi je tedy nutná pravidelná aktualizace stávajících guidelines. **Cíl:** Podat přehled aktuální problematiky prediktivního testování u NSCLC na molekulární úrovni i s ohledem na hodnocení exprese PD-L1 vycházející z mezinárodních a národních guidelines. Shrnutí stávající situace prediktivního testování u NSCLC v ČR. **Závěr:** Prediktivní testování u NSCLC je součástí rutinní diagnostické praxe, zaznamenává však významný rozvoj související s rozšiřováním diagnostických i terapeutických možností. Dosavadní převažující způsob sekvenčního testování jednotlivých markerů se stává vzhledem k narůstajícímu počtu potenciálních prediktorů nevhodným a jako vhodnější se ukazuje komplexní molekulární testování metodou sekvenování nové generace. Nezbytnou součástí prediktivního testování NSCLC je také imunohistochemické hodnocení exprese PD-L1.

Klíčová slova

prediktivní testování – nemalobuněčný karcinom plic – řídicí mutace – PD-L1

Summary

Background: Predictive testing is a crucial part of the complete diagnostic process of non-small cell lung cancer (NSCLC) and a necessary requirement in order to determine proper course of treatment. However, the possibilities of testing and the spectrum of examined markers are quickly evolving as a result of the progress in diagnostic and therapeutic possibilities, and as such it is necessary to regularly update the current guidelines to achieve proper standards of care in routine practice. **Purpose:** To provide a complex overview of the current problematics of predictive testing in NSCLC at a molecular level, considering also the evaluation of PD-L1 expression based on the international and national guidelines. To summarize the current state of predictive testing employed in NSCLC in the Czech Republic. **Conclusion:** Predictive testing in NSCLC is a part of routine diagnostic practice; however, as a result of the expanding spectrum of diagnostic and therapeutic possibilities, it is undergoing significant development. The existing method of the sequential testing of individual markers is becoming unsuitable; given the increasing number of potential predictors and complex molecular testing, the use of new generation sequencing appears to represent a more suitable solution. The immunohistochemical evaluation of PD-L1 expression is also a necessary part of predictive testing in NSCLC.

Key words

predictive testing – non-small cell lung carcinoma – driver mutations – PD-L1

Práce byla podpořena MZ ČR (RVO 64165) a Univerzitou Karlovou (projekt Progress Q28/LF1).

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (RVO 64165) and by Charles University (project Progress Q28/LF1).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.
Ústav patologie, 1. LF UK
a VFN v Praze
Studničkova 2
128 00 Praha 2
e-mail: pavel.dundr@vfn.cz

Přijato/Accepted: 15. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S29

Úvod

Karcinom plic je celosvětově nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění a jeho 5leté přežití nedosahuje 20 % [1]. I přes špatnou prognózu se jedná o onemocnění, u něhož dochází v souvislosti s novými terapeutickými možnostmi k zásadnímu zvýšení odpovědi na léčbu i prodloužení celkového přežití [2–5]. Pro správné využití nových léčebných modalit tzv. cílené léčby je však nutné komplexní prediktivní testování, které umožní výběr vhodné léčby. Toto prediktivní testování zahrnuje detekci řídicích („driver“) mutací či fúzí a v souvislosti s imunoterapií i stanovení exprese PD-L1. Skupina tzv. nemalobuněčných karcinomů plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je heterogenní a zahrnuje z definice všechny jiné histologické typy nádorů než malobuněčný karcinom plic, problematika prediktivního testování je však do určité míry mezi různými typy NSCLC odlišná. Prediktivní testování u NSCLC je v současné době standardní součástí diagnostických postupů. Cílem následujícího sdělení je podat souhrn problematiky prediktivního testování u NSCLC na úrovni molekulárních změn i s ohledem na expresi tzv. programmed death-ligand 1 (PD-L1).

Molekulární testování u karcinomu plic

Standardem molekulárního testování by měla být detekce molekulárních aberací, pro které je dostupná schválená léčba, tedy zejména mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) a přestavb genů *ALK* a *ROS1*. V některých zemích je však dostupná i léčba cílicí na jiné aberace, ať už standardně, nebo v rámci klinických studií – tyto aberace zahrnují zejména mutace *BRAF*, *KRAS*^{G12C}, *MET* (skipping mutace exonu 14) či přestavby *NTRK* a *RET*. Problémem je však detekce těchto aberací v rutinní praxi. Prediktivní testování u karcinomu plic vychází z doporučení Kolegia amerických patologů (CAP), Mezinárodní asociace pro výzkum rakoviny plic (IASLC) a Asociace molekulární patologie (AMP), které s mírnými modifikacemi přijala Americká společnost pro klinickou onkologii (ASCO). Toto doporučení je původně z roku 2013, v současné době je platné po revizi z roku 2018 [6–10].

Základní principy testování podle CAP-IASLC-AMP guidelines

Typ nádoru: jakýkoliv karcinom s komponentou adenokarcinomu, „neskvamózní“ NSCLC (v malých vzorcích tedy např. i nemalobuněčný blíže nespecifikovaný karcinom), jakýkoliv NSCLC (tedy i skvamózní) s klinickými charakteristikami svědčícími pro vyšší pravděpodobnost řídicí mutace (věk < 50 let, nekuřák či mírný kuřák atd.).

Charakter materiálu: bioptický materiál (resekční výkon, endoskopický vzorek), cytologický materiál (cytoblok, nátěr), cfDNA při primodiagnóze pouze v případě, že není dostupná tkáň; cfDNA u detekce rezistentní mutace *EGFR* T790M (pokud je výsledek negativní, doporučuje se testování z tkáně). Cirkulující nádorové buňky se nedoporučují v žádné indikaci.

Spektrum vyšetřovaných molekulárních markerů: definovány jsou 3 skupiny.

- Nepodkročitelné minimum: *EGFR*, *ALK* a *ROS1* (podle modifikace ASCO i *BRAF*, to však v ČR neplatí).
- Markery zahrnuté v případě negativního výsledku *EGFR*, *ALK*, *ROS1* a *BRAF* nebo primárně u multigenového testování – sekvenování nové generace (new generation sequencing – NGS): *RET*, *MET*, *KRAS*, *HER2*.
- Další markery: na všechny markery nad rámec uvedeného je dle tohoto guideline nahlíženo jako na výzkumné.

Metodika: jakákoliv molekulární metoda schopná detekovat nádorové buňky v zastoupení alespoň 20 % (pro detekci mutace *EGFR* T790M je to 5 %). Preferovány jsou multigenové NGS panely. U *ALK* se imunohistochemické (IHC) vyšetření pokládá za alternativu vyšetření metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), u hraničních nálezů je však nutné ověření metodou FISH.

Testování exprese PD-L1

Testování exprese PD-L1 je v současné době standardní součástí prediktivní diagnostiky karcinomu plic a je doporučováno u všech subtypů pokročilých NSCLC (stadium III a IV). Podle guidelines Národní onkologické sítě (NCCN) a Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) by mělo být vyšetření provedeno před nasazením 1. linie léčby

u pacientů s metastatickým NSCLC s negativním či neznámým výsledkem testování *EGFR*, *ALK* a *ROS1* [11–13]. S ohledem na přesný algoritmus a indikaci testování se v praxi přístup v jednotlivých zemích může lišit a jednoznačná závazná pravidla v mezinárodních guidelines aktuálně nejsou definována. V některých zemích (vč. ČR) je však problematika řešena na úrovni národních guidelines, či jsou tyto guidelines, jako v případě CAP, v přípravě [14]. Technické a další aspekty testování PD-L1 jsou v literatuře široce diskutovány s ohledem na všechny fáze procesu zahrnující typ materiálu, fixaci, klon testující protilátky, užití detekčního systému a srovnání mezi jednotlivými klony, minimální množství nádorových elementů, způsob hodnocení, interpretaci a externí kontrolu kvality. Problematika je s ohledem na zmíněné aspekty široká, nad rámec sdělení a recentně je shrnuta v přehledu publikovaném Komisí pro patologii při IASLC [15].

Základní aspekty testování PD-L1

Požadavky na pracoviště provádějící testování: podle mezinárodních doporučení se musí jednat o pracoviště akreditované podle normy ISO:15198 se standardizovanou procedurou testování PD-L1 a zavedeným systémem interní i externí kontroly kvality. S ohledem na to, že vyšetřování exprese PD-L1 je metodicky poměrně náročné, je za zásadní a nutnou součást diagnostiky pokládána participace v mezinárodních programech externí kontroly kvality. V ČR je stejně jako molekulární testování i testování exprese PD-L1 prováděno v síti tzv. referenčních laboratoří pro prediktivní diagnostiku fungujících v rámci pracovišť patologie zařazených do této sítě.

Testování je možné z malých bioptických vzorků, resekátů a s určitými omezeními i z cytologických materiálů, je-li k dispozici cytoblok. V případě malých vzorků a resekátů je doporučováno dodržet minimální dobu fixace 6, resp. 24 hodin a maximální dobu fixace 48–72 hodin. Dle dostupných údajů prodloužená doba fixace nicméně neovlivňuje expresi PD-L1. Důležité je správné fixativum, za které lze pokládat hlavně 10% pufrovaný formalin, i když u SP263 je alternativně udáván

i zinkový formalin. Při fixaci v alkoholových fixativech dochází ke ztrátě exprese PD-L1 a tato fixativa nelze využít, což může být problematické zejména u některých typů cytologických vzorků fixovaných v alkoholu. Pro testování lze použít i archivní materiál, na obecné úrovni se však nedoporučuje použití vzorků tkáně fixovaných formalinem a zalitých do parafinu, které jsou starší než 3 roky. V případě cytologických vzorků je testování exprese PD-L1 na obecné úrovni možné u materiálu z cytobloku i z cytospinu, nutná je však důkladná validace a uvědomění si limitů tohoto testování (v rámci registračních studií nebylo testování z cytologických vzorků validováno) [16]. Jako minimální množství je u všech vzorků pro stanovení skóre nádorového podílu (tumor proportion score – TPS) doporučováno 100 nádorových buněk, při stanovení TC/IC pomocí protilátky SP142 pak 50 nádorových buněk.

Imunohistochemické protilátky: jako optimální je udáváno použití klinicky validovaných kitů PD-L1 IHC 22C3 PharmDx assay (Agilent Technologies, USA) pro pembrolizumab, PD-L1 IHC 28-8 PharmDx assay (Agilent Technologies, USA) pro nivolumab, VENTANA PD-L1 (SP263) assay (Roche Diagnostics, USA) pro pembrolizumab, nivolumab a durvalumab a VENTANA PD-L1 (SP142) (Roche Diagnostics, USA) pro atezolizumab. Tyto kity jsou však ve srovnání s testy vyvinutými v laboratoři (laboratory developed test – LDT) nákladné a v reálné praxi je jejich využití v mnoha zemích limitované, zejména s ohledem na dostupné úhradové mechanismy. V praxi lze tedy při důkladné validaci použít i LDT. Na podkladě četných studií se ukázalo, že protilátky 22C3, 28-8 a SP263 jsou srovnatelné a tyto klony lze při stanovení TPS využít zaměnitelně. Naopak SP142 má s ohledem na TPS nižší senzitivitu a měla by být omezena na testování týkající se predikce odpovědi na léčbu atezolizumabem.

Hranice pozitivit: s ohledem na rozdílné hranice pozitivit („cut-offs“) a způsob hodnocení pro různé preparáty a linie léčby by mělo hodnocení exprese PD-L1 pokrývat všechny klinické potřeby vycházející zejména z mož-

Tab. 1. Seznam referenčních laboratoří pro vyšetřování prediktivních markerů.

AeskuLab Patologie, Laboratoř Praha
Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň
CGB Ostrava
Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové
Laboratoře Agel, Nový Jičín
Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno
Referenční laboratoř LF UP, Olomouc
Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze
Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha
Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. LF UK a FTN, Praha
Ústav patologie, FN Brno

ností aktuálně dostupné léčby. Obecně platí, že v rámci registračních studií bylo prováděno hodnocení TPS (nebo TC a IC) s klinicky relevantními cut-offs pro pembrolizumab $\geq 1\%$ (pozitivní) a $\geq 50\%$ (vysoce pozitivní) (kit 22C3) a $< 1\%$, $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ (nivolumab, kit 28-8). U kitu SP263 (který má v Evropě CE-IVD pro durvalumab, pembrolizumab a nivolumab) jsou cut-offs dle příslušného léku $< 1\%$, $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 25\%$ a $\geq 50\%$. U kitu SP142 je hranice pozitivit u NSCLC TC3 ($\geq 50\%$), pokud není přítomna, tak se hodnotí IC (hranice pozitivit je IC3, tj. $\geq 10\%$).

Reportování nálezu: v každém nálezu by měla být kromě způsobu hodnocení (TPS, TC/IC) a výsledku s uvedením procentuální pozitivit se zohledněním klinicky relevantních cut-offs uvedena i použitá protilátka (případně typ stanovení) a okomentována reprezentativnost vzorku s ohledem na splnění kvantitativního limitu a dalších aspektů.

Prediktivní testování u nemalobuněčného karcinomu plic v ČR

V ČR je prediktivní testování obecně realizováno v síti tzv. referenčních laboratoří, které fungují v rámci vybraných pracovišť patologie (tab. 1). Celkově se jedná o 11 laboratoří, jejichž aktuální seznam a spektrum jimi vyšetřovaných markerů jsou dostupné i např. na webových stránkách Společnosti českých patologií (SČP) České lékařské společnosti

Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) [17], České onkologické společnosti (ČOS) ČLS JEP [18] a v Modré knize [19]. Algoritmy testování a spektrum analyzovaných markerů jsou pravidelně aktualizovány na jednání mezi plátcem a zástupci SČP a ČOS ČLS JEP (schéma 1) [20]. Poslední aktualizace je z 5. 3. 2020 [21]. Souhrnně je aktuálně platný algoritmus prediktivního testování u NSCLC v ČR následující:

EGFR – u morfologicky definovaných subtypů (adenokarcinom či jeho komponenta, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) z malých biopstických vzorků automaticky (reflexně) v době stanovení diagnózy, u jiných histologických typů či u resekátu na žádost onkologa.

ALK – u morfologicky definovaných subtypů (stejných jako u EGFR) automaticky v době stanovení diagnózy. Vyšetření se provádí imunohistochemicky, případy hodnocené jako 3+ jsou pozitivní a neověřují se metodou FISH. Případy hodnocené jako 0 jsou negativní a neověřují se metodou FISH, ostatní případy (1+, 2+) jsou nejisté a ověřují se metodou FISH.

ROS1 – u morfologicky definovaných subtypů (stejných jako u EGFR) automaticky v době stanovení diagnózy. Vyšetření se provádí imunohistochemicky, případy hodnocené jako 0 jsou negativní a neověřují se metodou FISH, všechny ostatní případy (1+, 2+, 3+) je nutné ověřit metodou FISH na žádost onkologa před nasazením cílené léčby.

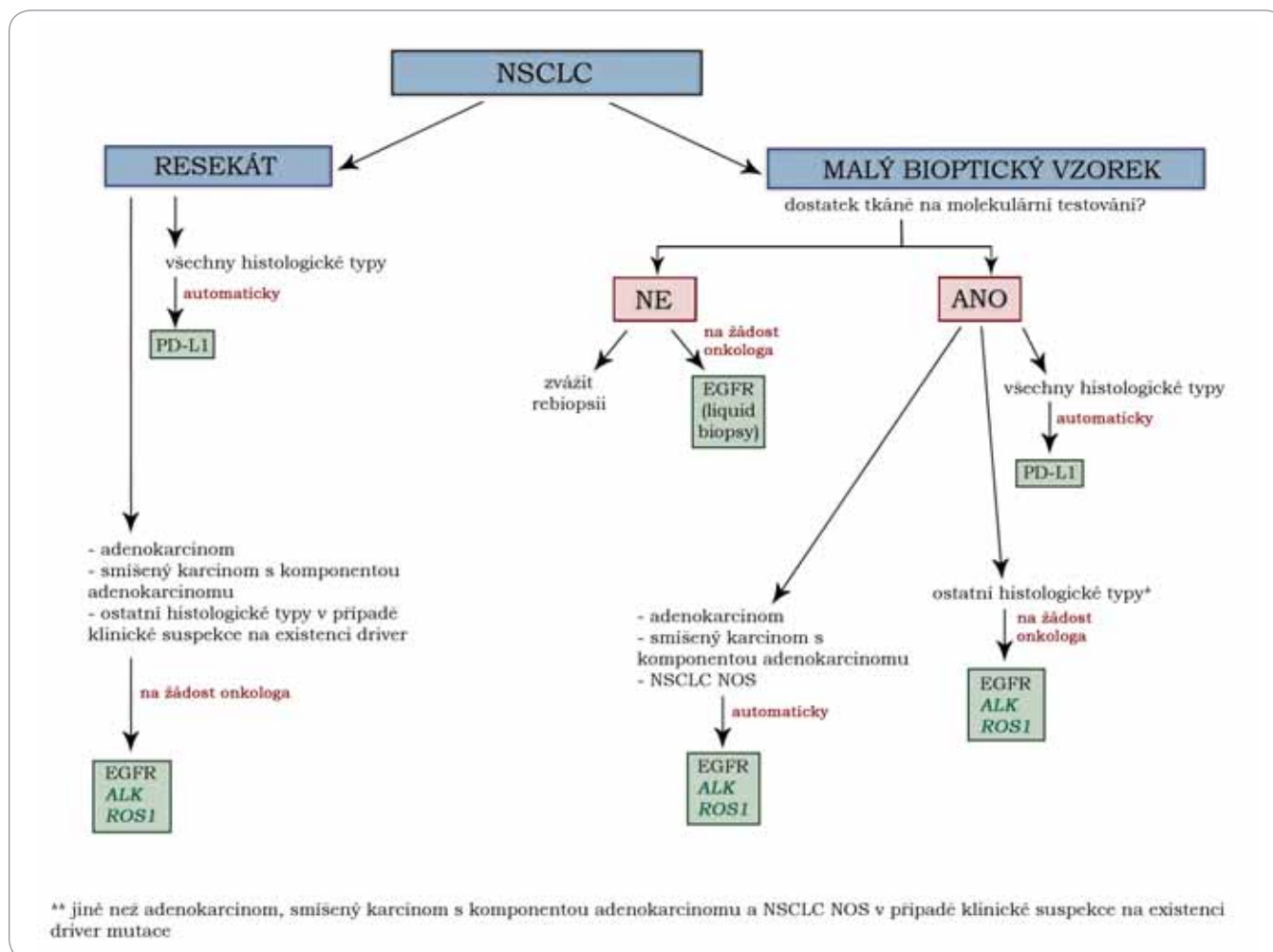


Schéma 1. Algoritmus prediktivního testování u nemalobuněčného karcinomu plic v ČR.

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, NOS – jinak nespecifikováno, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, PD-L1 – programed death ligand 1

PD-L1 – vyšetření se provádí automa-
ticky v době diagnózy u všech subtypů
NSCLC.

K dispozici jsou i pravidelně aktualizované národní guidelines (Nádory plic – doporučený postup pro bioptické vyšetření), které se zaměřují na problematiku bioptické diagnostiky nádorů plic komplexně a jejichž součástí je i algoritmus prediktivního testování. Tyto guidelines jsou volně dostupné na webových stránkách SČP [22].

Diskuze

Prediktivní testování je u NSCLC standardní a zcela nezbytnou součástí diagnostického procesu. Postupy, které se algoritům a indikacím tohoto testování věnují, jsou dostupné a měly by být všeobecně známé [6,9]. Implementace

těchto postupů do praxe je naprosto zásadní, naráží však na nejrůznější problémy. Zajímavé jsou výsledky recentní dotazníkové studie IASCL, do které se zapojilo 2 537 respondentů ze 102 zemí. Na obecné úrovni je podle tohoto přehledu celkově prediktivní testování provedeno u méně než 50 % pacientů s NSCLC, u kterých by provedeno být mělo. Nespokojenost s prediktivním testováním vyjádřilo množství respondentů mezi žadateli o testování, ale i mezi těmi, kdo testy provádějí a interpretují. Stížnosti zahrnovaly zejména nesrozumitelnost výsledku (37 % respondentů), kvalitu vzorků (23 % respondentů mělo více než 10 % vzorků nevhodných na prediktivní testování), dlouhou dobu odezvy a další [23]. Jako největší překážky v testování byly vnímány náklady na testování

(jeho úhrada), kvalita materiálu a testů (nedostatečný počet nádorových buněk, špatná kvalita tkáně, nedostatečná senzitivita či selhání testu, nízká kvalita laboratoře), dostupnost testování, znalost o možnostech testování (třetina respondentů si nebyla vědoma existence recentních guidelines!) a doba odezvy. S ohledem na překážky v testování se jako nejvíce problematické jeví náklady na testování, kdy celosvětově nejčastějším způsobem úhrady byla přímá platba pacientem (63 %), následovaná úhradou z veřejné (státní) podpory (kam lze zařadit i veřejné zdravotní pojištění) (40 %), podporou farmaceutických společností (29 %) a soukromým zdravotním pojištěním (16 %). Celkově je však tato data obtížné aplikovat na konkrétní zemi, jednalo se o opravdu široký přehled, ve

kterém dominovali respondenti z Asie (52 %), následovala Evropa (19 %), Latinská Amerika (11 %), USA a Kanada (11 %) a zbylé oblasti (7 %). S ohledem na další potenciální zdroje jsou data týkající se aspektů testování v jednotlivých zemích dostupná pouze částečně. Zajímavé jsou souhrnné údaje týkající se testování v reálné praxi – v nedávném přehledu je krátce diskutován počet testovaných pacientů v USA s ohledem na jednotlivé markery a vývoj v čase (EGFR: 2010 – 18 %, 2013 – 22 %, 2016 – 61 %, 2018 – 87 %; ALK: 2011 – 32 %, 2018 – 67–69 %), nicméně jak autoři zmiňují, data jsou limitovaná a obtížně dostupná [24].

Vzhledem k rozšiřujícímu se spektru molekulárních aberací je sekvenční testování jednotlivých genů v případě NSCLC problematické ve více aspektech, zejména těch, které se týkají nákladů (ve finále je sekvenční testování pro plátce dražší než komplexní vyšetření metodou NGS) a často limitního množství nádorové tkáně. Úhradové mechanismy týkající se vyšetření metodou NGS v jednotlivých zemích jsou nad rámec tohoto sdělení, např. v USA je ale u NSCLC testování z prostředků zdravotního pojištění dostupné a recentní doporučení ESMO týkající se využití NGS v rutinní praxi zařadilo právě NSCLC jako jediný nádor, u kterého by mělo být toto vyšetření děláno rutinně standardně i mimo akademická centra [24,25]. V ČR proběhla v roce 2020 konsenzuální jednání na úrovni odborných společností (SČP a ČOS), na kterých byly definovány možnosti komplexního prediktivního testování metodou NGS v praxi se zohledněním indikací a očekávaných počtů vyšetření. Výsledkem těchto jednání byl mj. i panel genů, které by měly být u NSCLC testovány. Testování metodou NGS by však aktuálně nemělo nahradit stávající algoritmy testování, ale mělo by být provedeno na základě požadavku onkologa u vybraných pacientů, ať už v rámci primární diagnózy, nebo v průběhu onemocnění, v závislosti na stavu pacienta a pokročilosti nádorové léze. Seznam předpokládaných testovaných molekulárních markerů je v tab. 2. Výhodou tohoto testování je snadná možnost rozšíření panelu prediktorů o další klinicky relevantní markery. Ohledně

možnosti využití metody NGS v rutinní prediktivní diagnostice u onkologicky nemocných pacientů probíhají jednání s plátcí, která by měla být finalizována v průběhu roku 2021.

Závěr

Prediktivní testování je nezbytnou součástí diagnostiky, bez které není správná léčba pacientů s karcinomem plic možná. V ČR je testování ze strany odborných společností i plátců věnována značná pozornost a testování probíhá v souladu s mezinárodními i národními doporučeními. Na národní úrovni je testování zajišťováno v síti tzv. referenčních laboratoří v rámci vybraných pracovišť patologie. Kromě prediktivního testování zaměřeného na konkrétní geny (ať už na úrovni DNA a RNA, nebo na úrovni exprese příslušných proteinů detekovatelných imunohistochemicky) je poměrně recentně součástí prediktivního testování i testování exprese PD-L1, které je metodicky relativně komplikované a od vyšetřující laboratoře vyžaduje přesnou validaci metody, pravidelnou účast v programech externí kontroly kvality a na úrovni odborných společností kontinuální jednání zaměřená na implementaci nových poznatků a indikací do praxe. I přes vše výše uvedené nadále zůstává skupina pacientů, u kterých nejsou všechna potřebná vyšetření provedena. Důvodů je celá řada, jejich podrobný rozbor je nad rámec tohoto sdělení. U části pacientů je k dispozici tkáň, která umožní stanovení diagnózy, pro prediktivní vyšetření je však nedostatečná (ať už kvůli kvantitativnímu limitu, nízké kvalitě DNA/RNA či charakteru odběru – to se týká zejména cytologických nátěrů, u kterých není současně dostupný materiál na cytoblok). S ohledem na budoucí vývoj lze očekávat rozšíření prediktivního testování o další markery a širší využití metody NGS v rutinní praxi, to je však teprve předmětem jednání s plátcí.

Literatura

- Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health* 2019; 85(1): 8. doi: 10.5334/aogh.2419.
- Yang P. Epidemiology of lung cancer prognosis: quantity and quality of life. *Methods Mol Biol* 2009; 471: 469–486. doi: 10.1007/978-1-59745-416-2_24.
- Antonicielli A, Cafarotti S, Indini A et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR on-

Tab. 2. Seznam navrhovaných markerů pro komplexní molekulární testování u nemalobuněčného karcinomu plic.

Mutace		Fúze
EGFR	MTOR	ALK
KRAS	NF1	ROS1
BRAF	ATM	NTRK1
MET	HER2	NTRK2
RET	PIK3CA	NTRK3
PTEN	STK11	RET
ARAF	KEAP1	MET
MAP2K1	DDR2	FGFR1
ALK	NTRK1	FGFR2
CDK12	NTRK2	FGFR3
CDKN2A	NTRK3	NRG1
FGFR1	NRAS	NUTM1
FGFR2	TP53	
FGFR3		

cogenic mutation. *Int J Med Sci* 2013; 10(3): 320–330. doi: 10.7150/ijms.4609.

4. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with alk-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform lung-scape project. *J Clin Oncol* 2014; 32(25): 2780–2787. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5921.

5. Kerr KM, Thunnissen E, Dafni U et al. A retrospective cohort study of PD-1 prevalence, molecular associations and clinical outcomes in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) lungscape project. *Lung Cancer* 2019; 131: 95–103. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.012.

6. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB. Molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement summary of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2018; 14(5): 323–327. doi: 10.1200/JOP.18.00035.

7. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2018; 13(3): 323–358. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.

8. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8(7): 823–859. doi: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.

9. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(6): 828–860. doi: 10.5858/arpa.2012-0720-OA.
10. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2013; 15(4): 415–453. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.
11. Gubens MA, Davies M. NCCN guidelines updates: new immunotherapy strategies for improving outcomes in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(5.5): 574–578. doi: 10.6004/jnccn.2019.5005.
12. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv192–iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
13. www.nccn.org.
14. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/upcoming-cap-guidelines/pd-11-testing-of-patients-with-lung-cancer-for-immuno-oncology-therapies>
15. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA et al. PD-11 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4): 499–519. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.107.
16. Skov BG, Skov T. Paired comparison of PD-11 expression on cytologic and histologic specimens from malignancies in the lung assessed with PD-11 IHC 28-8pharmDx and PD-11 IHC 22c3pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25(7): 453–459. doi: 10.1097/PAL.0000000000000540.
17. <http://patologie.info/standardy/39>.
18. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-ni-tym/personalizovana-onkologie/prediktivni-markery/informace-o-siti-referencnich-laboratori-pro-vysetrovani-prediktivnich-markeru/>.
19. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-ni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/26-36-prediktivni-vysetreni-solidnich-nadoru/>
20. Matej R, Rohan Z, Nemejcova K et al. Molecular pathology of lung cancer in routine diagnostic practice: 2017 update. *Cesk Patol* 53(4): 159–166.
21. <http://patologie.info/standardy/41>.
22. <http://patologie.info/standardy/40>.
23. Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S et al. The international association for the study of lung cancer global survey on molecular testing in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020; 15(9): 1434–1448.
24. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR et al. Biomarker testing for patients with advanced non-small cell lung cancer: real-world issues and tough choices. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 531–542. doi: 10.1200/EDBK_237863.
25. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO precision medicine working group. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1491–1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.

Chirurgická léčba karcinomu plic

Surgical treatment of lung cancer

Jedlička V.

Oddělení chirurgické onkologie, Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Chirurgická resekce je hlavní účinnou léčebnou modalitou v časných stádiích nemalobuněčného karcinomu plic. Díky pokrokům v chirurgické technice se snížila rizika operačních výkonů, nicméně optimální postup u lokálně pokročilých stavů není vyjasněn. Naděje jsou vkládány do neoadjuvantní imunoterapie.

Klíčová slova

karcinom plic – VATS – imunoterapie – stadia NSCLC

Summary

Surgical resection is a principal treatment modality in the early stages of non-small cell lung cancer. The risks of surgical procedures are decreasing due to advancements in surgical techniques. However, optimal treatment strategy in locally advanced stages is unclear. Neoadjuvant immunotherapy could be a future treatment alternative.

Key words

lung cancer – VATS – immunotherapy – NSCLC stages

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vaclav.jedlicka@mou.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S35

Úvod

Chirurgická resekce je nadále hlavní a nejúčinnější léčebnou modalitou v terapii časných stadií nemalobuněčné plicní rakoviny (non-small cell lung cancer – NSCLC), která tvoří 85 % všech případů rakoviny plic. Recentní metaanalýza 100 studií [1] ukazuje, že lobektomie, resp. sublobární resekce, má ve stadiu I ve všech parametrech lepší výsledky než stereotaktická radioterapie, resp. stereotaktická ablační radioterapie. Adjuvantní chemoterapie po resekci NSCLC ve stadiu Ib–IIa má jen mírný vliv na dlouhodobé přežívání [2], dle některých sdělení ji více než polovina pacientů po operaci neabsolvuje [3]. Naděje jsou recentně vkládány do kombinace chemoterapie a adjuvantní terapie tyrozinkinázovým inhibítorem 3. generace [4]. Ale i v případě lokálně pokročilých, kompletně resekabilních forem onemocnění je chirurgická léčba významnou součástí multimodálních protokolů.

V posledních 20 letech dochází v pneumochirurgické operativě k výraznému pokroku a díky rozvoji videotechniky, nástrojů (vysokoenergetické nástroje určené k preparaci, disekci a hemostáze) a staplerů (automatických šicích nástrojů) se metodou volby ve většině pneumoonkologických operací časných stadií karcinomu plic stala videoasistovaná plicní chirurgie (video-assisted thoracoscopic surgery – VATS). V rukou špičkových torakochirurgů jsou tyto techniky aplikovány i v případě vysoce náročných výkonů, jako jsou bronchoplastiky či angioplastiky. Klasický operační přístup si však nadále zachovává svůj význam, především u pokročilejších resekabilních stadií nádorového onemocnění plic.

Současně se v posledních letech začíná rozvíjet i robotická (roboticky asistovaná) hrudní chirurgie (robot-assisted thoracic surgery – RATS), jejíž význam v čase bude nepochybně stoupat.

V souvislosti s rozvojem šetrnějších operačních technik, ale i v souvislosti s pokroky v anestezii a intenzivní péči dochází u torakochirurgických výkonů k setrvalému poklesu morbidity a mortality.

Standardní chirurgické techniky

Představují klasický přístup torakotomií v jejich modifikacích a jsou podrobně

popsány v tuzemských zdrojích informací [5]. Nadále představují základ chirurgické léčby a každý hrudní chirurg by je měl ovládat v celém rozsahu.

Minimálně invazivní chirurgické techniky v léčbě karcinomu plic

VATS, vč. VATS anatomických plicních resekcí, byla zavedena do klinické praxe již před 30 lety [6–9], poměrně dlouho však trvalo, než byla VATS resekční léčba karcinomu plic akceptována jako onkologicky rovnocenná šetrnější náhrada tradiční hrudní chirurgie prostřednictvím otevřeného přístupu – torakotomie. V současnosti je k dispozici celá řada prací, vč. metaanalýz, prokazujících onkologickou ekvivalenci VATS resekcí k tradičnímu přístupu (torakotomii) při menším počtu komplikací, kratší délce hospitalizace a redukci posttorakotomické bolesti [10,11]. Ve srovnání s klasickým operačním přístupem je snížen výskyt komplikací při VATS plicních resekcích spojován s menším operačním traumatem, nižší protizánětlivou odpovědí a imunosupresí [12].

Pro přístup do pleurální dutiny při resekci pro plicní karcinom většina chirurgů volí minitorakotomii v přední části v 3. až 4. mezižebří, poté následuje zavedení většinou dvou či tří přídatných malých incizí umístěných v závislosti na lokalizaci nádoru a na rozsahu resekce. VATS plicní resekce má četné modifikace a dle zkušeností a preferencí operátora je využit různý počet endoskopických portů. Hlavním cílem je dosáhnout onkologicky plnohodnotné operace vč. lymfadenektomie; cévní struktury a bronchus jsou přerušeny pomocí endoskopického šicího nástroje – stapleru.

Dalším krokem vedoucím k redukci chirurgické invaze je metoda „uniportal VATS“, tedy endoskopického resekčního výkonu provedeného z jednoho hrudního portu, do kterého je zavedena kamera i další nástroje (výhodné je použití speciálních zahnutých nástrojů) umožňující z minimálního přístupu i složité operační techniky [13,14]. Autor metody a jeho následovníci touto technikou již realizovali prakticky všechny typy komplikovaných operačních výkonů plicní rakoviny. Konsensus skupiny evropských chirurgů zaměřených na výše uvede-

nou metodu ji hodnotí jako bezpečnou a validní alternativu k standardním VATS technikám [15].

Ve snaze o maximální limitaci invaze a s přihlédnutím k nevýhodám celkové anestezie na plicní funkce operovaných pacientů byl vzkríšen historický koncept operací pacienta bez intubace a bez celkové anestezie (non intubated, awake surgery), se zachovanou spontánní ventilací [16]. Kombinace hypnotik (propofol) a opioidů současně s lokální anestézií a vegetativními blokádami umožňuje provedení standardní VATS operace vč. lobektomie. Předpokladem je striktní dodržení indikačních kritérií výkonů, extrémně důležitá je týmová souhra a široká erudice anesteziologa [17]. Některé týmy vykazují již větší počty pacientů s rakovinou plic operovaných metodou VATS z jednoho portu v kombinaci s neintubační anestézií [18].

Další v současnosti rozvíjející se alternativou je RATS. Robotická technologie ve srovnání s VATS přináší lepší schopnost preparace a prostorové vizualizace, nevýhodou je zatím trvající nutnost poměrně složité manipulace s robotickými rameny a větší ekonomická náročnost metody, ergonomie operací se však s technickým vývojem stále zlepšuje [19]. Zatím nebyl podán jasný důkaz o superioritě robotického přístupu, metaanalýza (20 retrospektivních studií) čínských autorů [20] ukazuje ve srovnání s VATS přístupem na nižší mortalitu a delší operační čas roboticky asistovaných výkonů, ve všech sledovaných parametrech jsou však rozdíly zatím minimální.

Typy resekčních operací plicního karcinomu

Pneumonektomie je výkon, při kterém je s nádorem odstraněno celé plicní křídlo současně s kompletní lymfatickou plicní drenáží. Při intraperikardiální pneumonektomii jsou plicní cévy přerušeny uvnitř perikardu, který musí být často resekován a případně nahrazen sítí (polypropylen nebo PTFE). Pneumonektomie je nejčastějším výkonem u centrálních nádorů či tumorů infiltrujících celou plíci a interlobární šterbinu, jedná se tedy téměř vždy o lokálně pokročilý nádor. Zátěž pro pacienta spojená s odstraněním plicního křídla,

zvláště na pravé straně (vitální kapacita 55–60 %), je významná, vzniká plicní restrikce a plicní hypertenze v reziduální plíci; posun mediastina může způsobovat deviaci průdušnice či hlavního bronchu. To vše se promítá do vyšší perioperační mortality ve srovnání s lobektomií. V recentní studii [21] je ukázáno, že téměř pětina (18 %) pacientů umírá do 1–5 let po operaci z neonkologických příčin (pneumonie, infarkt). Vzhledem k rozšiřujícím se možnostem alternativního postupu (broncho- či angioplastické techniky, systémová léčba) podíl pneumonektomií setrvale klesá, na špičkovém pracovišti (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) je kolem 10 % plicních resekcí za 18 let, s tendencí k poklesu. Snahou o exaktní stanovení rizik se lze vyhnout operaci u pacientů s vysokou pravděpodobností život ohrožujících komplikací [22].

Lobektomie je standardem operační léčby nemalobuněčného karcinomu plic. Jedná se o odstranění plicního laloku s nádorem po selektivním přerušení lobárních cév a bronchu s lokálními a spádovými lymfatickými uzlinami.

Bilobektomie (pouze pravostranný výkon) znamená odstranění horního a středního laloku (horní bilobektomie) či dolního a středního laloku (dolní bilobektomie). Je nejčastěji indikována, když nádor či uzlinové metastázy infiltrují mezilalokovou šterbinu.

Rukávová (sleeve) lobektomie je operace, při které je plicní lalok resekován s částí hlavního/intermediárního bronchu, resekovaná část bronchu je pak sešita. Uvedený typ resekce šetří plicní parenchym a umožňuje se vyhnout pneumonektomii, event. i menší resekci. Výsledky studií ukazují, že lze dosáhnout podobné onkologické radikality jako při pneumonektomii, ale s menším množstvím komplikací i nižší perioperační mortalitou. Při infiltraci plicní arterie nádorem lze použít obdobné techniky (vascular sleeve) plastiku plicní arterie, v indikovaných případech je možné provést plastiku tepny a bronchu současně (double sleeve). I tyto výkony lze provést miniinvasivními technikami, patří však zatím pouze do rukou expertů [23–25].

Segmentektomie je operace, při níž je odstraněn příslušný plicní segment

podle obdobných principů jako plicní lalok při lobektomii, vč. lymfadenektomie. Výkon vyžaduje exaktní anatomickou orientaci, jeho obtížnost závisí na uložení segmentu postiženého nádorem. Segmentektomie je indikována u malých nádorů (nejlépe do 2 cm průměru), zvláště u ventilačně či interně rizikových pacientů. Rovněž v tomto případě celosvětově narůstá počet VATS či RATS operací spojujících minimálně invazivní přístup se šetřením parenchymu [26].

Neanatomická (atypická, klínovitá) plicní resekce (wedge resection) je výkon, při němž je periferní nádorové ložisko vyjmuto s lemlem okolní nepostižené tkáně. Uvedený typ operace je indikován tam, kde by pacient nebyl schopen absolvovat resekci anatomickou. Toto je v principu možné pouze u periferních ložisek, výkon není spojen s lymfadenektomií, lokální recidiva či reziduální nemoc je často zastižena v uzlinách. V aktuální práci [27] je porovnáno 19 888 (33 %) pacientů léčených stereotaktickou radioterapií, 33 052 (55 %) klínovitou resekci a 7 009 (12 %) segmentektomií. Resekční výkon se promítl do lepšího přežívání u adenokarcinomů > 6 mm a u spinoculárních karcinomů > 8 mm; u agresivních papilárních a velkobuněčných karcinomů se prognóza mezi chirurgickým a radioterapeutickým přístupem nelišila.

Systematická lymfadenektomie je standardní součástí plicní resekce pro karcinom a je doporučeným postupem dle standardů Evropské společnosti pro hrudní chirurgii [28]. Prospektivní severoamerická randomizovaná studie AZOGOS (American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial) [29] prokázala absenci přídatného rizika systematické lymfadenektomie proti samplingu (odstranění pouze některých uzlin z vymezených oblastí, popřípadě jen zvětšených viditelných či hmatných uzlin). Kompartimentová disekce zaručuje kompletnost lymfadenektomie [30].

Lobárně-specifická lymfadenektomie [31] je výkon analogický lymfadenektomii systematické, ale vynechávající disekci oblastí, do kterých dle dostupných patologických studií tumory z definovaných lokalizací metastazují jen velmi vzácně (jedná se např. o uzliny

plicního ligamenta při nádoru horního plicního laloku). Podle některých autorů je onkologický přínos zmíněného přístupu identický, jako je tomu u systematické lymfadenektomie.

Komplikace, morbidita a mortalita spojené s plicními resekcemi

Třicetidenní mortalita u lobektomií a menších resekcí se v současné době pohybuje kolem 1–2 %, u pneumonektomií kolem 7 %, ale i více, což akcentuje nutnost pečlivého zvážení rozsahu resekce a rezerv pacienta, exaktního funkčního předoperačního zhodnocení stavu a komorbidit (např. dle guidelines Evropské respirační společnosti / Evropské společnosti pro hrudní chirurgii) [32]. Zvláště pravostranná pneumonektomie je zatížena vyšším rizikem komplikací. Četnost pneumonektomií však klesá, na velkých pracovištích je kolem 10 % a méně. Nejčastějšími komplikacemi jsou protrahovaný únik vzduchu, síňová fibrilace. Nejčastějšími velmi závažnými komplikacemi jsou bronchopneumonie, resp. respirační selhání [33–35].

Klasická chirurgie versus VATS

Ve většině studií VATS resekce konzistentně vykazují menší počet komplikací, kratší délku hospitalizace, méně častou a menší bolestivost [36,37]. Sihoe na základě literárních údajů uvedených ve svém komplexním přehledovém článku definuje VATS přístup v časných stádiích NSCLC jako „zlatý standard“ [38]. Komplexní výkony u pokročilejších či hraničně operabilních pacientů jsou zatím doménou některých (špičkových) pracovišť, jejich okruh se však stále rozšiřuje. Jsou očekávány výsledky britské multicentrické prospektivní studie Violet [39] srovnávající VATS a standardní otevřenou lobektomii s předpokládaným zhodnocením panelu parametrů týkajících se rizik, komplikací, přežití, bolesti, kvality života atd.

Chirurgická léčba NSCLC v jednotlivých stádiích onemocnění dle 8. vydání TNM klasifikace podle Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny

Staging hraje v rozhodnutí o optimálním léčebném přístupu velmi důležitou roli, ovlivňuje léčebnou strategii i pro-

gnózu pacientů [40]. Obecně časný nemalobuněčný karcinom plic zahrnuje stadium I a II NSCLC, tedy heterogenní skupinu s odlišnou prognózou. Osmá TNM klasifikace přinesla některé změny reflektující odlišnou prognózu pacientů v závislosti na stratifikované velikosti primárního nádoru [41].

Stadium Ia

S následujícími podskupinami představuje pravé časné stadium NSCLC, je zde vždy, pokud je to možné, indikována minimálně invazivní chirurgie (VATS/RATS), která dosahuje výborných výsledků, 5 let přežívá až 84 % pacientů [42]. Dle předběžného sdělení [43] výsledků již uzavřené, ale ne kompletně zhodnocené multicentrické mezinárodní, non-inferiorní studie fáze III (CALGB 140503) se u pacientů ve stadiu Ia zdá, že za předpokladu adekvátního předoperačního posouzení a stratifikace rizika jednotlivých operačních výkonů (lobektomie, segmentektomie) mezi nimi není rozdíl ve smyslu komplikací, mortality či přežívání. Definitivní výsledky studie jsou teprve očekávány. Non-inferioritu segmentektomie u pacientů s tumorem < 2 cm potvrzují výsledky japonské studie JCOG0802/WJOG4607L, publikované v roce 2019 [44].

- T1a1;
- T1Mi N0 M0 (T ≤ 3 cm) – jedná se o pre-maligní, resp. neinvazivní léze projevující se na CT jako opacity mléčného skla; lze volit strategii sledování vývoje léze nebo chirurgického přístupu, v tomto případě optimálně atypické resekce bez lymfadenektomie [45]. Tento typ nádoru v ČR vidíme velmi vzácně, je však častý ve východní Asii (u žen nekuřáček).
- T1a N0 M0 (T ≤ 1 cm) – u interně operabilního pacienta může chirurgie docílit až 97% přežívání v pěti letech [46]. Lobektomie zajišťuje pravděpodobně nejmenší riziko lokální recidivy, některé práce však nenacházejí v uvedeném stadiu vliv typu operace na přežívání.
- T1a2–T1b N0 M0 (T 1–2 cm) / T1a3–T1c N0 M0 (T 2–3 cm) – tyto podskupiny se liší prognózou ve statistickém hodnocení velkých souborů, ale nemění nic na chirurgickém přístupu. Nepřecházejí přes pleuru, neinfiltrovují hlavní

bronchy ani nepostihují lymfatické uzliny. I zde je preferencí minimálně invazivní přístup, dle anatomické a funkční situace je u vybraných pacientů možná segmentektomie jako kurativní výkon.

Stadium Ib

T2a N0 M0 (T 3–4 cm) – hlavní bronchus > 2 cm od kariny, infiltruje viscerální pleuru, může způsobovat částečnou bronchiální obstrukci.

Jedná se o heterogenní skupinu, v případě periferního nádoru je opět VATS přístup možný, infiltrace hlavního bronchu (dříve stadium Ib) vyžaduje pneumonektomii či rukávovou resekci. Jedná se o vzácné případy, které lze řešit různými technikami, množí se reference o VATS přístupu s jedním či více porty (uniportal, multiportal), toto se týká vesměs pracovišť s relativně velkou četností těchto operací (v podmínkách střední Evropy vesměs nedosažitelnou) [47]. Důkaz o nadřazenosti VATS přístupu podán doposud nebyl, výsledky se jeví i v expertních rukou podobné, erudici v otevřené operativě je nezbytné zachovat [48]. Infiltrace viscerální pleury je považována za významný faktor zhoršující prognózu, což některé práce potvrzují [49], jiné nikoliv [50]. Vliv viscerální invaze na operační techniku je malý, s výjimkou adhezí v oblasti invaze.

Stadium IIa

T2b N0 M0 (T 4–5 cm), hlavní bronchus > 2 cm od kariny, infiltruje viscerální pleuru, může způsobovat částečnou bronchiální obstrukci.

Charakteristika stadia je podobná jako v případě stadia Ib, větší velikost nádoru reflektuje horší prognózu pacientů. V závislosti na individuální charakteristice nádoru lze opět užít standardní i miniinvazivní chirurgické techniky dle preferencí a erudice operátora, dominujícím výkonem je lobektomie.

Stadium IIb

- T1a/T1b/T1c N1 M0 – N1 metastázy v ipsilaterálních intrapulmonálních či hilových uzlinách;
- T2a/T2b N1 M0;
- T3 N0 M0 (T 5–7 cm), hrudní stěna vč. parietální pleury, n. phrenicus, perikard, jiné nádorové uzly ve stejném laloku.

Stadium v prvních dvou podskupinách se od předešlých liší infiltrací intrapulmonálních a/nebo hilových uzlin, třetí podskupina je heterogenní, většinou ji charakterizuje velký objem nádoru, infiltrace okolních struktur většinou vyžadující extenzivnější operační výkon, nejčastěji klasický otevřený, dva noduly ve stejném laloku mohou být ideální indikací k VATS lobektomii. Ač se jedná ještě o časné stadium, uzlinné postižení prognózu významně zhoršuje, historické práce na velkých souborech dokazují, že přítomnost N1 uzlin snižuje 5leté přežívání na cca 50 % [51]. Nicméně i v této skupině (dle analýzy National Cancer Data Base) jsou onkologické výsledky VATS lobektomie a otevřeného přístupu rovnocenné [52], přístup je však většinou otevřený. Infiltrace hrudní stěny primárním karcinomem indikuje resekci plicního tumoru en bloc i s hrudní stěnou a většinou její náhradu sítkou. Lokální recidiva (též v závislosti na velikosti invaze) je častá, s malým efektem adjuvantní radioterapie [53]. Zdá se, že neoadjuvantní chemoradioterapie může přinést posun v chirurgické léčbě tohoto typu maligního onemocnění [54–56]. V případě terapie T3 N0 M0 Pancoastova nádoru (který přesahuje několik stadií) je uvedený postup zavedeným standardem s prokázanou efektivitou [57].

Stadium IIIa

- T1aT2b N2 M0 – N2: metastázy ve stejnostranných mediastinálních, subkariálních uzlinách
- T3 N1 M0
- T4 N0–1 M0 – T > 7 cm nebo invaze do mediastina, bránice, srdce, velké cévy, n. laryngeus recurrens, kariny, jícnu, páteře nebo nádorový uzel (uzly) v ipsilaterálním laloku (jiném, než je primární nádor).

Lokálně pokročilý operabilní nemalobuněčný karcinom plic je nejčastěji reprezentován skupinou pacientů ve stadiu IIIa s metastatickým postižením ipsilaterálních mediastinálních uzlin (N2). Ve shodě se staršími pracemi není neočekávané postižení N2 uzlin perioperačně kontraindikací k chirurgickému výkonu, zvláště u postižení jedné uzliny, resp. uzlin jedné definované skupiny uzlin dle Unie pro

mezinárodní kontrolu rakoviny (UICC). Efekt chirurgické terapie v těchto případech je evidentní [58], byť limitovaný; adjuvantní léčba je v takovém případě důležitou součástí léčby významně ovlivňující přežívání [59]. Primární chirurgická terapie může být indikována u pacientů s prokázaným minimálním postižením uzlin předoperačně. Příznivější výsledky jsou popisovány u metastatického postižení uzlin aortální zóny u karcinomu horního laloku levé plic. Možnou indikací u lokálně pokročilého typu onemocnění může být významná klinická odpověď na neoadjuvantní léčbu umožňující kompletní resekci, exaktní předoperační staging je v takovém případě velmi důležitý. Chirurgická resekce ve stadiu IIIa N2 je velmi kontroverzním tématem. Jedná se o heterogenní skupinu, efekt resekce závisí výrazně na charakteru metastatického postižení, biologických faktorech, komorbiditách a v neposlední řadě na erudici operujícího chirurga. Ke konci 90. let minulého století byla doporučovaným postupem chirurgická resekce po předchozí neoadjuvantní chemoterapii. Výsledky zveřejněných studií v dalších letech však nebyly přesvědčivé, dle recentního sdělení je v současnosti v USA operováno méně než 5 % pacientů po předchozí neoadjuvantní chemoterapii. Některé práce ukazují na možný benefit u pacientů, kteří nevyžadují pneumonektomii [60]. Zdá se, že i typ histologie může mít vliv na prognózu, dle databáze SEER [61] je významně horší prognóza resekce dlaždicobuněčného karcinomu proti adenokarcinomu u N2 pozitivních pacientů. Některé týmy preferují „upfront surgery“, tj. primární chirurgickou resekci tam, kde očekávají možnou kompletní resekci. Uvedený přístup vyžaduje pokud možno exaktní staging, PET-CT a biotické potvrzení rozsahu N2 nemoci a příslušnou expertizu.

Studie porovnávající otevřený a robotický přístup u 113 N2 pacientů (lobektomie s lymfadenektomií) [62] prokázala menší krevní ztráty v případě robotických operací, jinak byla obě ramena studie rovnocenná.

Dle metaanalýzy [63] neoadjuvantní chemoterapie či chemoradioterapie s následnou chirurgickou resekci zlepšuje prognózu pacientů ve srovnání

s identickým neoadjuvantním postupem následovaným definitivní radioterapií. Dle současných guidelines Národní onkologické sítě (NCCN) je chirurgická resekce možným postupem u T1–3 N2 neinfiltujícího karcinomu po předchozí neoadjuvantní chemo (+/–) radioterapii s radioterapií podanou po operaci, nebyla-li podána před operací [64]. Radioterapie podaná v neoadjuvantním režimu umožňuje lepší lokální kontrolu, tento fakt však nemá prokázaný vliv na délku přežívání [65]. Rozhodnutí, kdy po neoadjuvanci operovat, je velmi složité, je ovšem klíčem k optimálnímu vybalancování rizik operace oproti možnému léčebnému prospěchu. Restaging po neoadjuvanci je i při použití všech dostupných technologií nepřesný [66].

V současnosti probíhá řada studií neoadjuvantní (a rovněž adjuvantní) imunoterapie s chemoterapií nebo bez ní [67,68]. Optimistické předpovědi mohou naznačovat výrazný efekt ve srovnání se samotnou chemoterapií ve smyslu operability a přežívání. Klíčové budou pravděpodobně výsledky studií fáze III (CheckMate 816, Aegean, KEYNOTE 671 a Impower 030), které jsou dostatečně robustní, aby mohly udat směr příštím doporučeným postupům.

Stadium T3 N1 M0 neinfiltující je indikací k primární chirurgické léčbě, VATS resekce je dle charakteru nálezu možným přístupem.

Operabilita ve stadiu T4 N0–1 M0 výrazně závisí na charakteru postižení u této heterogenní skupiny, po restagingu po předchozí indukční chemoterapii či chemoradioterapii. N2 onemocnění je kontraindikací operace v této skupině pacientů. Resekce velkých cév (invaze do horní duté žíly, aorty), srdce (síně), průdušnice, resp. kariny (tzv. sleeve pneumonektomie), jícnu či páteře jsou v literatuře dobře dokumentovány – s akceptabilní perioperační mortalitou a dobrými výsledky ve smyslu přežívání [69]. Toto ovšem platí pouze pro vysoce erudovaného hrudního chirurga se sehraným týmem, adekvátním přístrojovým zázemím (mimotělní oběh, ECMO, jet ventilace) a příslušnou expertizou personálu anestezie a intenzivní péče. I na „high volume“ pracovištích je četnost těchto výkonů většinou nízká.

Pancoast-Tobiasův syndrom je relativně vzácným typem onemocnění podle TNM UICC zahrnujícím ve své resekabilní formě stadium IIb až IIIa. Přítomnost postižení N2 uzlin chirurgickou intervencí vylučuje. Jedná se o tumor apexu příslušného hemitoraxu v přední, střední či dorzální lokalizaci. Podle této klasifikace infiltruje velké cévy (a., v. subclavia), plexus brachialis či ganglion stellatum, resp. obratlová těla, s typickou neurologickou a radiologickou symptomatologií [70]. Chirurgický výkon následuje po neoadjuvantní chemoradioterapii. U kompletní resekce je docíleno 5letého přežití u $\geq 55\%$. Rovněž se zde v poslední době uplatňuje VATS v kombinaci s otevřenými technikami [71].

Stadium IIb a IIIc

T1a–T2b N3 M, T3–T4 N2 M, resp. T3–T4 N3 M0 – pacienti uvedených stadií nejsou v současnosti indikováni k chirurgické resekci.

Stadium IVa

N0 M1a – v případě dvou separátních nádorových uzlů v kontralaterálních plicních křídlech je vhodné postupovat chirurgicky stejně jako v případě dvou primárních plicních tumorů, jsou-li oba chirurgicky kurabilní.

Primární stadium IV s výše uvedenou výjimkou je v současnosti kontraindikací chirurgické intervence. Za předpokladu kontroly primárního nádoru lze u metachronních metastáz operovat (častější je ale radiochirurgie) mozkové metastázy, solitární metastázu nadledviny, výjimečně i solitární metastázu do jiných orgánů. V indikovaných případech lze dosáhnout výrazného prodloužení přežívání [72].

Výsledky solitární metastazektomie u synchronní metastázy NSCLC anekdoticky referované přinesly jen velmi omezený efekt [73].

Určité naděje jsou vkládány do hypertermické nitrohrudní chemoterapie s cytoredukcí a resekci primárního tumoru u karcinomu plic s maligním pleurálním výpotkem (stadium IV M1a). Validní údaje zatím nejsou k dispozici, sdělení mají většinou anekdotický charakter [74].

Chirurgická léčba malobuněčného karcinomu plic

Je pouze výjimečná vzhledem k biologickým vlastnostem nádoru, který prakticky vždy časně postihuje mediastinální uzliny, příp. zakládá vzdálené metastázy. Schreiber [75] nachází 863 pacientů s limitovaným onemocněním malobuněčného karcinomu plic (small-cell lung cancer – SCLC), kteří prodělali chirurgickou resekci s 5letým přežíváním 36,4 %, jednalo se ovšem pouze o 6 % pacientů ze souboru s limitovanou formou SCLC. Dle současných doporučení je chirurgická resekce vhodná pouze v případech T1-2 N0 M0 nádorů s invazivně prokázanou negativitou uzlin mediastina. Po operaci následuje systémová léčba dle stavu uzlin a radioterapie.

Chirurgie karcinomu plic v ČR

Tuzemská hrudní chirurgie se snaží kopírovat světové trendy, na pracovištích, kde je provozována, jsou VATS výkony vč. anatomických resekcí běžným jevem, někteří chirurgové se snaží jít cestou „single-port“ VATS operací, vč. operací bez intubace (FN Brno, FN Hradec Králové) [76], III. chirurgická klinika FN Motol provádí robotické anatomické resekce, ve FN Olomouc byl zahájen program hypertermické nitrohrudní chemoterapie. Ekonomika operací představuje nadále určitý problém (cena staplerů, vysokoenergetických nástrojů), tvoří však jen zlomek nákladů na systémovou léčbu plicních nádorů, vč. paliativní.

Ve snaze o progresivní přístupy je třeba zachovávat pravidla onkologické operativy, ne vždy je toto samozřejmostí, např. van der Woude et al [77] v recentně publikované studii ukazují, že v Holandsku v letech 2013–2018 byla lymfadenektomie v téměř polovině případů plicních resekcí nekompletní (78 % resekcí bylo cestou VATS, avšak podobné výsledky byly zachyceny i u otevřených výkonů). Nové postupy mají často poměrně náročnou křivku učení, pouze na pracovištích s vysokými počty případů (high volume) může být absolvována relativně rychle.

Problémem v ČR zůstává malý počet operovaných pacientů v poměru na počet čerstvě diagnostikovaných případů, který je udáván kolem 15 % (proti

optimálním 20–25 %), exaktní čísla však nejsou publikována. Většina pacientů s čerstvě diagnostikovaným karcinomem plic je v pokročilém stadiu onemocnění (a dle databáze SVOD se podíl stadia IV nezmenšuje) [78], kdy prospěch z chirurgické léčby je velmi omezen. Určité naděje na vyšší detekci časnějších stadií je možné vkládat do plánovaného rozvinutí screeningových programů. Nejasná je kvalita předoperačního stagingu, zvláště ve smyslu exaktního posouzení stavu mediastinálních uzlin (PET, endobronchiální ultrazvuk či videomediastinoskopická verifikace), klíčového to parametru ve vztahu k efektivitě chirurgické resekce.

Tato situace se v posledních letech výrazněji nemění, což dokazuje srovnání s podobným přehledovým článkem z roku 2009 [79].

Závěr

Chirurgická léčba nadále zůstává klíčovou léčebnou modalitou v terapii časných stadií plicní rakoviny, pokrok v chirurgických technikách a ve vedení anestezie snižuje četnost komplikací po plicní resekci. Záchyt pacientů v časnějších stadiích plicní rakoviny by mohl významně ovlivnit jejich prognózu. Pokroky v imunoterapii a biologické léčbě by se v budoucnu mohly příznivě promítnout do resekability a prognózy pacientů s pokročilejšími formami nádorového onemocnění.

Literatura

1. Ijsseldijk MA, Shoni M, Siegert C et al. Oncologic outcomes of surgery versus SBRT for non-small-cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2020; S1525-7304(20)30140-6. doi: 10.1016/j.clcl.2020.04.017.
2. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552–3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
3. Chouaid C, Danson S, Andreas S et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018; 124: 310–316. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
4. Voelker R. Adjuvant therapy approved for NSCLC. *JAMA* 2021; 325(5): 426. doi: 10.1001/jama.2021.0168.
5. Klein J. Chirurgie karcinomu plic. Praha: Galén 2006.
6. Roviato GC, Rebuffat C, Varoli F et al. Videoendoscopic thoracic surgery. *Int Surg* 1993; 78(1): 4–9.
7. Roviato GC, Rebuffat C, Varoli F et al. Major videothoracoscopic pulmonary resections. *Endosc Surg Allied Technol* 1993; 1(5–6): 288–293.

8. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE et al. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(3): 421–426. doi: 10.1016/0003-4975(92)90431-3.
9. Giudicelli R, Thomas P, Guillen JC et al. La chirurgie d'exérèse pulmonaire vidéo-assistée. Technique, indications et premiers résultats. *Ann Chir* 1993; 47(8): 707–711.
10. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C et al. Post-operative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 836–844. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00173-X.
11. Ng CS, MacDonald JK, Gilbert S et al. Optimal approach to lobectomy for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Innovations (Phila)* 2019; 14(2): 90–116. doi: 10.1177/1556984519837027.
12. Yim AP, Wan S, Lee TW et al. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1): 243–247. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01258-3.
13. Gonzalez-Rivas D, Yang Y, Stupnik T et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchovascular, tracheal and carinal sleeve resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49 (Suppl 1): i6–16. doi: 10.1093/ejcts/ezv410. Epub 2015 Nov 25.
14. Gonzalez-Rivas D, Stupnik T, Fernandez R et al. Intraoperative bleeding control by uniportal video-assisted thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49 (Suppl 1): i17–i24. doi: 10.1093/ejcts/ezv333.
15. Bertolaccini L, Batirel H, Brunelli A et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery lobectomy: a consensus report from the Uniportal VATS Interest Group (UVIG) of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 56(2): 224–229. doi: 10.1093/ejcts/ezv133.
16. Pompeo E, Mineo D, Rogliani P et al. Feasibility and results of awake thoracoscopic resection of solitary pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1761–1768. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.083.
17. Hung MH, Hsu HH, Cheng YJ et al. Nonintubated thoracoscopic surgery: state of the art and future directions. *J Thorac Dis* 2014; 6(1): 2–9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.16.
18. Gonzalez-Rivas D, Bonome C, Feira E et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49(3): 721–731. doi: 10.1093/ejcts/ezv136.
19. Abbas AE. Surgical management of lung cancer: history, evolution, and modern advances. *Curr Oncol Rep* 2018; 20(12): 98. doi: 10.1007/s11912-018-0741-7.
20. Hu X, Wang M. Efficacy and safety of robot-assisted thoracic surgery (RATS) compare with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Comb Chem High Throughput Screen* 2019; 22(3): 169–178. doi: 10.2174/138620732266619041113040.
21. Jones GD, Caso R, Tan KS et al. Propensity-matched analysis demonstrates long-term risk of respiratory and cardiac mortality after pneumonectomy compared with lobectomy for lung cancer. [in press]. doi: 10.1097/SLA.0000000000004065.
22. Yu X, Gao S, Xue Q et al. Development of a nomogram for predicting the operative mortality of patients who underwent pneumonectomy for lung cancer: a population-based analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(1): 381–391. doi: 10.21037/tlcr-20-561.
23. Bölükbas S, Baldes N, Bergmann T et al. Standard and extended sleeve resections of the tracheobronchial tree. *J Thorac Dis* 2020; 12(10): 6163–6172. doi: 10.21037/jtd.2020.02.65.

24. Deng HY, Qiu XM, Zhu DX et al. Video-assisted thoracoscopic sleeve lobectomy for centrally located non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2021; 45(3): 897–906. doi: 10.1007/s00268-020-05877-5.
25. Vannucci J, Matricardi A, Potenza R et al. Lobectomy with angioplasty: which is the best technique for pulmonary artery reconstruction? *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 16): S1892–S1898. doi: 10.21037/jtd.2018.05.174.
26. Perroni G, Veronesi G. Robotic segmentectomy: indication and technique. *J Thorac Dis* 2020; 12(6): 3404–3410. doi: 10.21037/jtd.2020.02.53.
27. Raman V, Jawitz OK, Cerullo M et al. Tumor size, histology, and survival after stereotactic ablative radiotherapy and sublobar resection in node-negative non-small cell lung cancer. [in press]. doi: 10.1097/SLA.0000000000004730.
28. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2(4): 357–361. doi: 10.1097/01.JTO.0000263722.22686.1c.
29. Darling GE, Allen MS, Decker PA et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3): 662–670. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.008.
30. Oguzhan S, Mese M, Schirren M et al. Technik der thorakalen Lymphknotenenddissektion. *Chirurg* 2019; 90(12): 966–973. doi: 10.1007/s00104-019-01032-6.
31. Asamura H, Nakayama H, Kondo H et al. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(6): 1102–1111. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70246-1.
32. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(1): 181–184. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.022.
33. Brunelli A, Salati M, Rocco G et al. ESTS Database Committee. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(3): 490–497. doi: 10.1093/ejcts/ezw319.
34. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(2): 368–374. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.03.100.
35. Stolz AJ, Schützner J, Lischke R et al. Predictors of prolonged air leak following pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(2): 334–336. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.11.004.
36. Nwogu CE, D'Cunha J, Pang H et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 40202 (Alliance). *Ann Thorac Surg* 2015; 99(2): 399–405. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2014.09.018.
37. Boffa DJ, Dhamija A, Kosinski AS et al. Fewer complications result from a video-assisted approach to anatomic resection of clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(2): 637–643. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.045.
38. Sihoe ADL. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology* 2020; 25 (Suppl 2): 49–60. doi: 10.1111/resp.13920.
39. Lim E, Batchelor T, Shackcloth M et al. Study protocol for Video assisted thoracoscopic lobectomy versus conventional Open Lobectomy for lung cancer, a UK multicentre randomised controlled trial with an internal pilot (the VIOLET study). *BMJ Open* 2019; 9(10): e029507. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029507.
40. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW et al. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest* 2017; 151(1): 193–203. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010. Epub 2016 Oct 22.
41. Jin Y, Chen M, Yu X. Comparison of the 7(th) and proposed 8(th) editions of the AJCC/UICC TNM staging system for non-small cell lung cancer undergoing radical surgery. *Sci Rep* 2016; 6: 33587. doi: 10.1038/srep33587.
42. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(2): 421–425. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.07.078.
43. Mitchell KG, Antonoff MB. Encouraging early outcomes in cancer and leukemia group B (CALGB)/Alliance 140503: patient selection, not extent of resection, is the key to perioperative success. *Ann Transl Med* 2019; 7 (Suppl 1): S50. doi: 10.21037/atm.2019.03.12.
44. Suzuki K, Saji H, Aokage K et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158(3): 895–907. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.090.
45. Zhang Y, Chen Z, Hu H et al. Surgical strategies for pre- and minimally invasive lung adenocarcinoma 3.0: lessons learned from the optimal timing of surgical intervention. [in press]. doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.12.009.
46. Kondo D, Yamada K, Kitayama Y et al. Peripheral lung adenocarcinomas: 10 mm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(2): 350–355. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00340-0.
47. Zhao J, Zeng Q, Li J et al. Uniportal versus multiportal thoracoscopic sleeve lobectomy for the surgical treatment of centrally located lung cancer: a single institution experience. *J Thorac Dis* 2020; 12(12): 7145–7155. doi: 10.21037/jtd-20-2695.
48. Seastedt KP, Hoang CD. Commentary: keeping both techniques up one's sleeve: VATS and open sleeve lobectomy. [in press]. doi: 10.1053/j.semtcvs.2020.10.020.
49. Lakha S, Gomez JE, Flores RM et al. Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer. *Chest* 2014; 146(6): 1619–1626. doi: 10.1378/chest.14-0204.
50. Seok Y, Jeong JY, Lee E. Extent of visceral pleural invasion and the prognosis of surgically resected node-negative non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2017; 8(3): 197–202. doi: 10.1111/1759-7714.12424.
51. van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117(2): 374–379. doi: 10.1378/chest.117.2.374.
52. Yang CJ, Kumar A, Deng JZ et al. A national analysis of short-term outcomes and long-term survival following thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage II non-small-cell lung cancer. *Ann Surg* 2021; 273(3): 595–605. doi: 10.1097/SLA.0000000000003231.
53. Tandberg DJ, Kelsey CR, D'Amico TA et al. Patterns of failure after surgery for non-small-cell lung cancer invading the chest wall. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(4): e259–e265. doi: 10.1016/j.clcc.2016.11.008.
54. Kawaguchi K, Yokoi K, Niwa H et al. A prospective, multi-institutional phase II study of induction chemoradiotherapy followed by surgery in patients with non-small cell lung cancer involving the chest wall (CJLSG0801). *Lung Cancer* 2017; 104: 79–84. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.12.011.
55. Chiappetta M, Nachira D, Congedo MT et al. Non-small cell lung cancer with chest wall involvement: integrated treatment or surgery alone? *Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67(4): 299–305. doi: 10.1055/s-0038-1632363.
56. Muñoz-Largacha JA, Rao SR, Brinckerhoff LH et al. Induction chemoradiation is associated with improved survival in chest wall invasion lung cancer. *Tumori* 2019; 105(4): 331–337. doi: 10.1177/0300891619839283.
57. Ripley RT, Rusch VW. Role of induction therapy: surgical resection of non-small cell lung cancer after induction therapy. *Thorac Surg Clin* 2013; 23(3): 273–285. doi: 10.1016/j.thorsurg.2013.04.004.
58. IJsseldijk MA, Ten Broek RPG, Wiering B et al. Oncological outcomes of unsuspected pN2 in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. [in press]. doi: 10.1093/icvts/ivaa334.
59. White AA, Lee DN, Mazzola E et al. Adjuvant therapy following induction therapy and surgery improves survival in N2-positive non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2020; 132(2): 579–586. doi: 10.1002/jso.26305.
60. Swaminath A, Vella ET, Ramchandrar K et al. Surgery after chemoradiotherapy in patients with stage III (N2 or N3, excluding T4) non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2019; 26(3): e398–e404. doi: 10.3747/co.26.4549.
61. Jin G, Wang X, Xu C et al. Disparities in survival following surgery among patients with different histological types of N2-III non-small cell lung cancer: a Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database analysis. *Ann Transl Med* 2020; 8(20): 1288. doi: 10.21037/atm-20-4357.
62. Huang J, Li C, Li H et al. Robot-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for c-N2 stage NSCLC: short-term outcomes of a randomized trial. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(6): 951–958. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.31.
63. Xu YP, Li B, Xu XL et al. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(23): e879. doi: 10.1097/MD.0000000000000879.
64. NCCN clinical practice guidelines in oncology, version 3/2021. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
65. Montemurro S, Dios NR, Martín M et al. High-dose neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery in potentially-resectable stage IIIA-N2 NSCLC. A multi-institutional retrospective study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Rep Pract Oncol Radiother* 2020; 25(3): 447–455. doi: 10.1016/j.rpor.2020.03.006.
66. de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol* 2010; 5(3): 389–398. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ce3e5e.
67. Huynh C, Walsh LA, Spicer JD. Surgery after neoadjuvant immunotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(1): 563–580. doi: 10.21037/tlcr-20-509.
68. Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D et al. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches. *J Thorac Oncol* 2020; 15(8): 1281–1297. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.020.
69. Dartevelle PG, Mitiliani D, Fadel E. Extended surgery for T4 lung cancer: a 30 years' experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65(6): 321–328. doi: 10.1007/s11748-017-0752-6.
70. Tamura M, Hoda MA, Klepetko W. Current treatment paradigms of superior sulcus tumours. *Eur J Car-*

diothorac Surg 2009; 36(4): 747–753. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.036.

71. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F et al. Pancoast tumour: current therapeutic options. Clin Ter 2019; 170(4): e291–e294. doi: 10.7417/CT.2019.2150.

72. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ et al. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995; 60(6): 1609–1611. doi: 10.1016/0003-4975(95)00760-1.

73. Downey RJ, Ng KK. The management of non-small-cell lung cancer with oligometastases. Chest Surg Clin N Am 2001; 11(1): 121–132. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.07.003.

74. Migliore M, Nardini M. Does cytoreduction surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy prolong survival in patients with N0-N1 nonsmall cell lung cancer and malignant pleural effusion? Eur Respir Rev 2019; 28(153): 190018. doi: 10.1183/16000617.0018-2019.

75. Schreiber D, Rineer J, Weedon J et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? Cancer 2010; 116(5): 1350–1357. doi: 10.1002/cncr.24853.

76. Čan V, Kala Z, Frola L et al. Clarification of the resection line non-intubated segmentectomy using in-

docyanine green. Ann Transl Med 2019; 7(2): 38. doi: 10.21037/atm.2019.01.45.

77. van der Woude L, Wouters MW, Hartemink KJ et al. Completeness of lymph node dissection in patients undergoing minimally invasive- or open surgery for non-small cell lung cancer: a nationwide study. [in press]. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.008.

78. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor>.

79. Klein J. Chirurgická léčba rakoviny plic. Onkologie 2009; 3(5): 277–280.

Nové možnosti léčby časného a lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic

New treatment modalities in the early stage and locally advanced non-small cell lung cancer

Krejčí D.¹, Třebický F.², Fanta J.³, Opálka P.¹, Pauk N.¹

¹ Klinika pneumologie 3. LF UK a FN Bulovka

² Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a FN Bulovka

³ Chirurgická klinika 1. LF UK a FN Bulovka

Souhrn

Diagnóza karcinomu plic se stále pojí s vysokou mortalitou. Ani nástup moderní protinádorové terapie zatím nedovedl zajistit dlouhodobé přežití pacientům s pokročilým onemocněním. Pouze minorita nemocných je diagnostikována s karcinomem plic v časném nebo jen lokálně pokročilém stadiu. V následujícím přehledu uvádíme zajímavá data týkající se možnosti vylepšení terapie těchto potenciálně kurabilních pacientů.

Klíčová slova

karcinom plic – časně stadium – léčba

Summary

The lung cancer diagnosis is still connected with high mortality. Even the new anticancer drugs are not able to preserve long survival in the advanced lung cancer patients. Only a minority of patients is diagnosed with early or locally advanced stages. In the following review, we present interesting data regarding the treatment updates in these potentially curable patients.

Keywords

lung cancer – early stage – treatment

Práce byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.

This work was supported by the research project of Charles University PROGRES Q28 – Oncology.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Daniel Krejčí
Klinika pneumologie,
3. LF UK a FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
e-mail: daniel.krejci@bulovka.cz

Přijato/Accepted: 15. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021543

Úvod

Karcinom plic je globálně nejčastějším nádorovým onemocněním s incidencí 2,1 mil. nových případů a mortalitou 1,8 mil. za rok (údaje z roku 2018) [1]. Nmalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je při 85% výskytu nejčastější plicní malignitou. NSCLC má obecně velmi špatnou prognózu, nicméně doba přežití se výrazně liší v závislosti na klinickém stadiu. Aktuální kritéria určuje 8. edice TNM klasifikace z roku 2017 [2]. Časná stadia – stadium I a II bez postižení lymfatických uzlin (N0) – představují asi 19 % nových diagnóz NSCLC. Lokálně pokročilý karcinom plic – stadium II a III s postižením příslušných lymfatických uzlin (N+) – je při primodiagnóze zastoupen asi v 24 % a metastatický NSCLC pak v 55 % [2,3]. Výrazného pokroku bylo v posledních letech dosaženo v léčbě zejména pokročilého NSCLC. S implementací imunoterapie a cílené léčby došlo k prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) bez zhoršení kvality života [4]. Léčebná strategie generalizovaného NSCLC je však i přes veškeré pokroky nekurativní. Na druhou stranu u časných stadií NSCLC je záměr kurativní a terapeutický standard představuje radikální chirurgická resekce [5]. V případě inoperability je u časných stadií NSCLC preferována radikální radioterapie, pomocí které můžeme dosáhnout obdobných výsledků přežití za cenu vyššího rizika lokoregionální recidivy [6,7]. U lokálně pokročilého karcinomu plic je rozhodující multidisciplinární přístup.

Screening

Velmi často pacienti přicházejí o možnost kurativní léčby a delšího přežití kvůli pozdnímu zachytu již generalizovaného karcinomu plic. Situaci by však mohl snad v blízké budoucnosti zlepšit adekvátní screeningový program. Dostatečným argumentem jsou výsledky populační studie NELSON, do níž se zapojilo celkem 13 195 kuřáků a 2 594 kuřáček ve věku 50–74 let. Ve screeningovém rameni byly provedeny celkem čtyři low-dose CT v intervalech 1, 2 a 2,5 roku, s minimálním follow-up 10 let. Ve studii NELSON vedl screening ke snížení mortality karcinomu plic, a to o 24 % u mužů

(95% CI 0,61–0,94; $p = 0,01$) a o 33 % u žen (95% CI 0,38–1,14). Výrazně se lišila frekvence zachytu časných stadií karcinomu plic IA a IB – 58,6 % jedinců ve screeningu vs. 13,5 % v kontrolní skupině [8].

Chirurgická intervence

Chirurgická intervence je první volbou v terapii časných stadií NSCLC [5]. Aktuálním tématem zůstává potřebný **rozsah resekce** s ohledem na OS a zachování kvality života. Lobektomie a systematická disekce lymfatických uzlin je standardem terapie časných stadií NSCLC u operabilních pacientů již od roku 1960 [9]. V roce 1995 randomizovaná studie Lung Cancer Study Group prospektivně prokázala horší OS a 3× vyšší rekurenci po sublobární resekci oproti lobektomii u pacientů s NSCLC stadia I [10]. Se zavedením citlivějších radiodiagnostických metod a screeningu karcinomu plic je očekávána i vyšší incidence periferních plicních nodulů, a proto zájem o sublobární resekce opět roste. Data celé řady menších retrospektivních studií zaměřených na přežití, lokální kontrolu či dobu bez recidivy naznačují, že segmentektomie, event. wedge resekce jsou alternativou pro pacienty s periferně lokalizovanými plicními noduly s průměrem optimálně ≤ 1 cm a charakterem subolidní léze [10–12]. Dle National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines jsou dále sublobární výkony event. doporučeny pacientům se sníženou funkční rezervou plic. U solidních nodulů a tumorů > 2 cm je lobektomie standardem terapie [13]. Validnější data očekáváme od dvou právě probíhajících velkých klinických studií.

Americká studie CALBG 140503 (NCT 00499330) je multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III s nábořem celkem 1 297 pacientů. Jejím primárním cílem je prokázat non-inferioritu sublobární resekce (segmentektomie/wedge) vs. lobektomie u pacientů s periferním plicním nodulem ≤ 2 cm ve vztahu k přežití bez nemoci (disease free survival – DFS). Sekundárními cíli jsou pak např. OS a míra lokoregionální rekurence [14].

Výsledky jsou očekávány v prvním nebo druhém kvartálu 2021. Druhou zmiňovanou studií je japonská studie

fáze III JCOG 0802 s obdobným zadáním a nábořem, která však srovnává konkrétně anatomickou resekci vs. lobektomii. Primárním cílem je OS, což snad přinese ještě konkrétnější pohled na problematiku [15].

Chemoterapie

Možnosti systémové terapie v adjuvantním či neadjuvantním režimu jsou zkoumány s cílem oddálit recidivu a prodloužit OS po kompletní resekci NSCLC.

V roce 2004 byly publikovány výsledky rozsáhlé mezinárodní klinické studie International Adjuvant Lung Cancer Trial (NCT00002823), která ukázala statisticky významné prodloužení OS u resekováných pacientů po adjuvantní chemoterapii s platinovým dubletem (cisplatinou) [16]. V roce 2008 pak metaanalýza Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation vycházející z dat pěti velkých klinických studií potvrdila prodloužení celkového 5letého přežití o 5,4 % a redukcii rizika úmrtí o 11 % (HR 0,89; 95% CI 0,82–0,96; $p = 0,0043$) s adjuvantní chemoterapií. Prodloužení přežití bylo dosaženo pro stadia IB, II a IIIA (HR 0,93; 0,83 a 0,83), u stadia IA nikoliv (HR 1,4) [17].

Oproti velkému množství dat u adjuvantní chemoterapie je nasazení chemoterapie v neoadjuvanci významně méně opřeno o výsledky klinických studií. Několik metaanalýz však ukázalo obdobné prodloužení přežití u resekováného karcinomu plic po neadjuvantní chemoterapii [18,19].

Imunoterapie

Vzhledem k významným úspěchům imunoterapie a cílené terapie v léčbě pokročilého karcinomu plic je jejich efekt aktuálně zkoumán i v adjuvantním a neoadjuvantním režimu.

Adjuvantní imunoterapie. Aktuálně probíhá 5 klinických studií fáze III zaměřených na pacienty po kompletní resekci NSCLC a po aplikaci standardní adjuvantní chemoterapie. Celkem bylo randomizováno asi 4 500 pacientů k imunoterapii oproti placebu (PEARLS, BR31, CANOPY-A) anebo k imunoterapii oproti observaci (IMpower-010 a ANVIL). Hlavním sledovaným parametrem je DFS [20], viz tab. 1. Mezinárodní randomizovaná multicentrická klinická stu-

Tab.1. Přehled klinických studií fáze III s adjuvantní imunoterapií (volně inspirováno [20]).

Název	Registrační číslo studie	Fáze	Stadium	n	Studijní skupina	Kontrolní skupina	Primární cíl	Datum dokončení studie
PEARLS/Keynote-091	NCT02504372	III	IB (≥ 4 cm) – IIIA	1 080	pembrolizumab 200 mg i.v. à 3 týdny na 1 rok	placebo na 1 rok	DFS	2024
BR31/LINC	NCT02273375	III	IB (≥ 4 cm) – IIIA	1 360	durvalumab 10 mg/kg i.v. à 2 týdny na 6 měsíců; 20 mg/kg i.v. à 4 týdny na 6 měsíců	placebo na 1 rok	DFS; DFS dle PD-L1 (≥ 25 %, ≥ 1 %)	2024
ANVIL	NCT02595944	III	IB (≥ 4 cm) – IIIA	903	nivolumab 240 mg i.v. à 2 týdny na 1 rok	observace	DFS, OS	2024
IMpower010	NCT02486718	III	IB (≥ 4 cm) – IIIA	1 280	atezolizumab 1 200 mg i.v. à 3 týdny na 1 rok	observace	DFS*	2027
CANOPY-A	NCT03447769	III	II–IIIA, IIIB (T > 5 cm a N2)	1 500	canakinumab 200 mg s.c. à 3 týdny na 1 rok	placebo na 1 rok	DFS	2027

DFS – přežití bez příznaků onemocnění, OS – celkové přežití

* upřesněno podle zadání studie

die fáze III ADURA (NCT02511106) se zaměřila na pacienty po kompletní resekci NSCLC stadií IB–IIIA, u kterých byla prokázána přítomnost del19 nebo mutace L858R receptoru pro epidermální růstový faktor vč. případných komplexních mutací. Standardní adjuvantní chemoterapie s platinovým dubletem byla povolena. Celkem bylo randomizováno 682 účastníků do dvou ramen v poměru 1 : 1. V prvním rameni účastníci užívali perorálně osimertinib v dávce 80 mg 1× denně, v druhém rameni pak placebo do plánovaného maxima trvání terapie 3 let. Primárním cílem bylo DFS [21]. V rámci virtuálního kongresu Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) v roce 2020 byla prezentována první data. Ve stadiích II–IIIA mediánu DFS s osimertinibem nebylo dosaženo, v rameni s placebem byl 20,4 měsíce (HR 0,17; $p < 0,001$) a po 2 letech bylo DFS v rameni s osimertinibem vs. v rameni s placebem 90 vs. 44 %. Ve stadiích IB–IIIA byla po 2 letech hodnota DFS s osimertinibem vs. placebem 89 vs. 53 %. Osimertinib byl dosud obecně dobře tolerován, převažovaly nežádoucí účinky stupně 1–2 [22]. Dosavadní výsledky této klinické studie jsou velmi povzbudivé a ukazují potenciál osimertinibu v adjuvantním podání.

Neadjuvantní terapie je obecně v posledních letech velmi diskutovanou modalitou. Neoadjuvantní chemoterapie sice svého významu plně nedosáhla, nicméně **neoadjuvantní imunoterapie** je do klinického zkoušení zapojena podstatně progresivněji. Jedním z možných důvodů je obecně lepší tolerance imunoterapie ze stran pacientů, dále také možnost hodnotit odpověď na léčbu analýzou resekátu – zkoumáním přímé patologické odpovědi a buněčných změn v tumoru. Celá řada klinických studií se recentně věnuje možnosti využití imunoterapie v neoadjuvanci (tab. 1). Svým designem a složitostí se velmi liší. Např. klinická studie fáze II – LCM3 (NCT02927301) – testuje efekt podání dvou cyklů atezolizumabu v dávce 1 200 mg každé 3 týdny před resekci karcinomu plic stadia IB–IIIA [23]. Vzhledem k výborným výsledkům kombinované chemo-imunoterapie u generalizovaného NSCLC jsou kombinované režimy zkoušeny také v neoadjuvanci. Klinická studie NADIM (NCT03081689) se zaměřila na pacienty s resekabilním NSCLC stadia IIIA (N2 nebo T4), kterým jsou neoadjuvantně aplikovány tři cykly chemoterapie s nivolumabem každé 3 týdny a po resekci pak pokračuje udržovací terapie s nivolumabem v deeskalaci dávky po dobu 1 roku [24]. Finální

výsledky těchto a ostatních zmiňovaných studií však zatím očekáváme.

Řada pacientů chirurgický zákrok odmítne nebo trpí komorbiditami, které neumožní radikální chirurgickou intervenci.

Stereotaktická radioterapie

Stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT) je adekvátní alternativou lobektomie zejména v terapii malých periferních tumorů plic. Aplikací vysoké dávky radiace (> 6 Gy/frakce) v několika málo frakcích (max. 5 frakcí) je docíleno lokální kontroly tumoru a přežití pacienta s dobrou tolerancí léčby [25,26]. Systematická analýza publikovaných dat zaměřených na SBRT u periferně lokalizovaných NSCLC stadia I prokázala 2leté celkové přežití asi 70 % a průměrnou míru lokální kontroly po 2 letech u 91 % pacientů [27]. Navíc při SBRT nedochází k deterioraci plicních funkcí, a proto není kontraindikována ani u pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí [28]. Doposud nebyla publikována žádná kompletní prospektivní studie, která by přímo srovnala chirurgickou intervenci vs. SBRT u operabilních NSCLC v časném stadiu. Několik takových studií však právě probíhá – např. americké studie POSITIVE (NCT01753414) a STABLE-

-MATES (NCT02468024). Stereotaktická terapie je zvažována také u centrálně lokalizovaných menších tumorů plic. Bezpečnost a proveditelnost zkoumá prospektivní klinická studie fáze II LUNGTECH (NCT01795521) [29], jejíchž výsledků se pravděpodobně dočkáme koncem roku 2021.

I přes kurativní záměr SBRT v léčbě pacientů s NSCLC v časném stadiu (zejména pak N0M0) je potřeba **kombinace radio-terapie se systémovou terapií** stále otázkou. Vzhledem ke komorbiditám inoperabilních pacientů je chemoterapie v tomto případě často rizikovou variantou. Imunoterapie je obecně lépe tolerována a její potenciálně synergistický efekt s SBRT je předmětem zkoumání několika klinických studií. Např. multicentrická, dvojitě zaslepená klinická studie fáze III PACIFIC-4 analyzuje účinnost kombinace durvalumabu s SBRT oproti SBRT a placebo u NSCLC stadia I–II [30].

Pooperační konformační radioterapie (PORT)

Mezinárodní randomizovaná klinická studie fáze III LUNGART (NCT00410683) testovala benefit PORT (54 Gy / 27–30 frakcí) vs. observace u pacientů po kompletní resekci NSCLC klinického stadia IIIA N2. Primárním cílem bylo DFS. Sekundárními cíli byly lokální kontrola, míra toxicity, OS atd. Celkem bylo randomizováno 501 pacientů s performance statusem 0–2 dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Výsledky byly prezentovány v roce 2020 v rámci online konference Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO). Studie nepotvrdila svůj primární cíl – DFS HR 0,85 (95% CI 0,67–1,07; $p = 0,16$), medián DFS 30,5 měsíce s PORT vs. 22,8 měsíce observace. Signifikantní rozdíl nebyl ani v rámci 3letého přežití (66,5 vs. 68,5 %). Navíc byla pozorována výrazná kardiopulmonální toxicita v rameni po PORT (10,8 vs. 4,9 %). Výsledky této studie zatím nepotvrdily význam role PORT v postoperačním managementu pacientů s N2 pozitivním NSCLC stadia III [31].

Neresekeabilní NSCLC stadia III byl předmětem řešení mezinárodní klinické studie fáze III PACIFIC (NCT02125461). Ve studii bylo celkem randomizováno

713 účastníků (PS 0–1 dle ECOG) do dvou ramen v poměru 2 : 1. Po dokončení standardní chemoradioterapie byl v prvním rameni pacientům aplikován durvalumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny, s plánem na dobu 12 měsíců. Ve druhém rameni bylo podáváno placebo v obdobném režimu. Primárními cíli byly OS a přežití bez progresu (progression-free survival – PFS). Medián PFS od doby randomizace byl 16,8 měsíce (95% CI 13,0–18,1) s durvalumabem vs. 5,6 měsíce (95% CI 4,6–7,8) s placebem (HR 0,52; 95% CI 0,42–0,65; $p < 0,001$). Medián doby do smrti či generalizace tumoru byl signifikantně delší s durvalumabem (23,2 vs. 14,6 měsíce; $p < 0,001$). V roce 2019 byly publikovány výsledky 3letého celkového přežití. Medián doby follow-up byl 33,3 měsíce. Mediánu OS v rameni s durvalumabem nebylo dosaženo, u placeba byl medián OS 29,1 měsíce. Data 3letého přežití jsou trvale signifikantně delší v rameni s durvalumabem oproti placebo s HR 0,69 (95% CI 0,55–0,86). Doby celkového přežití ve 12, 24 a 36 měsících bylo dosaženo u 83,1, 66,3 a 57,0 % pacientů vs. 74,6, 55,3 a 43,5 % pacientů na placebo. Výsledky studie PACIFIC významně přispěly ke změně standardu léčby pacientů s neresekeabilním NSCLC stadia III [32,33]. Od ledna 2021 má režim s durvalumabem úhradu také v ČR [34].

Závěr

Doposud byla moderní nádorová terapie cílem především pokročilých stadií karcinomu plic. S nástupem screeningu lze však očekávat nárůst počtu pacientů s časnými stadii, u kterých ani přes potenciálně kurabilní charakter není dlouhodobě přežití jisté. Je proto nutno výrazně rozvinout terapeutické postupy pro tuto velmi nesourodou skupinu pacientů. Novým standardem terapie neresekeabilního NSCLC ve stadiu III je chemoradioterapie s následným podáváním durvalumabu.

Literatura

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understand-

- ing and reasonable expectations. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 849–851. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30438-2.
- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the TNM descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7): 990–1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
 - Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med* 2020; 383(7): 640–649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623.
 - Howington JA, Blum MG, Chang AC et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e278S–e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.
 - van den Berg LL, Klinkenberg TJ, Groen HJ et al. Patterns of recurrence and survival after surgery or stereotactic radiotherapy for early stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 826–831. doi: 10.1097/JTO.0000000000000483.
 - Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
 - de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 503–513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
 - Cahan WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 39: 555–572.
 - Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3): 615–622. doi: 10.1016/0003-4975(95)00537-u.
 - Fan J, Wang L, Jiang G-N et al. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(2): 661–668. doi: 10.1245/s10434-011-1931-9.
 - Schuchert MJ, et al. Oncologic outcomes after surgical resection of subcentimeter non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(6): 1681–1687. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.01.010.
 - Jeon HW, Kim Y-D, Kim KS et al. Sublobar resection versus lobectomy in solid-type, clinical stage IA, non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 215. doi: 10.1186/1477-7819-12-215.
 - Blasberg JD, Pass HI, Donington JS. Sublobar resection: a movement from the Lung Cancer Study Group. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10): 1583–1593. doi: 10.1097/jto.0b013e3181e77604.
 - Nakamura K, Saji H, Nakajima R et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(3): 271–274. doi: 10.1093/jco/hyp156.
 - Arriagada R, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351–360. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
 - Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552–3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
 - Nagasaka M, Gadgil SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18(1): 63–70. doi: 10.1200/EDBK_175188.
 - NSCLC Meta-analysis Collaborative Group (corporate author). Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383(9928): 1561–1571. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.

20. Mielgo-Rubio X, Calvo V, Luna J et al. Immunotherapy moves to the early-stage setting in non-small cell lung cancer: emerging evidence and the role of biomarkers. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11): 3459. doi: 10.3390/cancers12113459.
21. Wu YL, Herbst RS, Mann H et al. ADAURA: phase III, double-blind, randomized study of osimertinib versus placebo in EGFR mutation-positive early-stage NSCLC after complete surgical resection. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(4): e533–e536. doi: 10.1016/j.clcc.2018.04.004.
22. Herbst RS, Tsuboi M, John T et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA5.
23. Kwiatkowski DJ, Rusch VW, Chaft JE et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 (15_suppl): 8503–8503. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8503.
24. Provencio M, Nadal E, Insa A et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1413–1422. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
25. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(2): 326–332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.042.
26. De Ruysscher D, Nakagawa K, Asamura H. Surgical and nonsurgical approaches to small-size nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2014; 44(2): 483–494. doi: 10.1183/09031936.00020214.
27. Solda F, Lodge M, Ashley S et al. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol* 2013; 109(1): 1–7. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.006.
28. Widder J, Postmus D, Ubbels JF et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e291–297. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.052.
29. Adebahr S, Collette S, Shash E et al. LungTech, an EORTC Phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: a clinical perspective. *Br J Radiol* 2015; 88(1051): 20150036. doi: 10.1259/bjr.20150036.
30. Robinson C, Hu C, Machtay M et al. P1.18-12 PACIFIC-4/RTOG 3515: phase III study of durvalumab following SBRT for unresected stage I/II, lymph-node negative NSCLC. [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)32011-8/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)32011-8/fulltext).
31. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. [online]. Available from: [https://www.an-nalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42362-2/full-text](https://www.an-nalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42362-2/full-text).
32. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
33. Gray JE, Villegas A, Daniel D et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 288–293. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.002.
34. SPC Imfinzi. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_cs.pdf.

Cílená terapie nemalobuněčného plicního karcinomu

Targeted therapy of non-small cell lung cancer

Svatoň M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK v Plzni

Souhrn

Tento souhrnný článek představuje aktuální stav terapie a vývoje léčby pomocí tyrozinkinázových inhibitorů u pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu. Věnuje se jak léčebnému pokroku u již tradičně cílených genů – *EGFR*, *ALK* a *ROS1* – tak i novým zaváděným či nadějným cílům. V tomto ohledu jsou diskutovány mutace genů *BRAF*, *NTRK*, *RET*, *cMET*, *HER2* a *KRAS*. U *EGFR* mutací se zaměřuje především na možnou kombinační léčbu a léčbu pro mutace na exonu 20. U translokace *ALK* poukazuje na tyrozinkinázové inhibitory nové generace. U *ROS1* translokací pak článek uvádí možnou léčbu kromě obvyklého krizotinibu vč. léčby po progresi onemocnění. U ostatních genů pak autor uvádí nově schválené molekuly, příp. molekuly v nadějně fázi vývoje.

Klíčová slova

nemalobuněčný plicní karcinom – cílená terapie – tyrozinkinázové inhibitory

Summary

The review article presents the current state and development of the treatment with tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. It focuses on the therapeutic progress of traditionally targeted gene mutations *EGFR*, *ALK* and *ROS1*, as well as new established or promising targets. Mutations in the *BRAF*, *NTRK*, *RET*, *cMET*, *HER2* and *KRAS* genes are discussed in this regard. In *EGFR* mutations, it focuses mainly on possible combination therapy and treatment for mutations in exon 20. In *ALK* translocation, it points to a new generation of tyrosine kinase inhibitors. In *ROS1*, the article mentions possible treatment in addition to the usual crizotinib, including the treatment after disease progression. For other genes, the author lists newly approved molecules, or molecules in the promising phase of their development.

Key words

non-small cell lung cancer – targeted therapy – tyrosine kinase inhibitors

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Martin Svatoň, Ph.D.

Klinika pneumologie a ftizeologie

LF UK v Plzni

E. Beneše 13

305 99 Plzeň

e-mail: svatonm@fnplzen.cz

Přijato/Accepted: 15. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021548

Úvod

Od přelomové studie fáze III srovnávající gefitinib s chemoterapií u pacientů s pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem (non-small cell lung cancer – NSCLC) a mutací genu pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – *EGFR*) uběhlo již 12 let [1]. Toto nastolení cílené léčby jako standardu pro nemocné s konkrétní genetickou aberací odstartovalo rozvoj tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) pro řadu dalších cílů. Rovněž se brzy ukázala slabina těchto léků – vznik rezistentních klonů s novými mutacemi v původním genu či využití bypass cesty pomocí genetických změn v přidružených tyrozinkinázách. To se alespoň částečně snaží odstranit potentnější TKI nových generací. Některé z těchto nových TKI pak dokážou cílit i na dříve rezistentní mutace (např. osimertinib na mutaci *EGFR* T790M) [2]. Zorientovat se v problematice, která se stále rozrůstá, pak může být obtížnější. Tento článek provázající čtenáře stručným souhrnem aktuálních léčebných možností seřazených podle jednotlivých genů se tedy snaží čtenářům pomoci utřídit si nové poznatky.

EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru)

Na základě výsledků studie FLAURA se osimertinib (pokud je v daném státě dostupný) stal preferovaným lékem pro pacienty s častými mutacemi *EGFR* [3,4]. V této randomizované dvojité zaslepené studii fáze III srovnávající osimertinib s gefitinibem či erlotinibem v 1. linii bylo dosaženo jak signifikantního zlepšení přežití bez progresu (progression free survival – PFS), tak i celkového přežití (overall survival – OS) při nižším výskytu závažných nežádoucích účinků. A to i přes „cross-over“ vcelku odrážející běžnou klinickou praxi (ve skupině užívající 1. generaci EGFR-TKI byl osimertinib v 2. linii užít u 47 % pacientů). Z pohledu přežití pak bylo pouze lehce zarážející poněkud nižší procento pacientů, kteří po EGFR-TKI 1. generace neobdrželi 2. linii léčby (min. 30 % nemocných – 5 % pacientů bylo v době vyhodnocení ještě na léčbě), což je o něco více, než je zvykem v reálné klinické praxi. Dokazují to i data ze studie LUX-LUNG 7, kde po gefi-

tinibu nepokračovalo v léčbě jen 18,5 % nemocných a po afatinibu 26 % [5]. Na druhou stranu i tak by doba přežití ve srovnávací skupině nejspíše nepřekročila OS pro osimertinib, který při lepším PFS a nižší toxicitě dle mého názoru nadále zůstává favoritem pro monoterapii 1. linie.

Otázkou je, zda tomu zůstane i nadále, jelikož se objevila řada zajímavých studií s léčebnými kombinacemi. V zásadě jde o tři cesty: kombinace EGFR-TKI s chemoterapií / inhibitory angiogeneze / jinými EGFR-TKI.

Kombinace EGFR-TKI s chemoterapií byla úspěšně testována ve studii fáze III srovnávající léčbu samotným gefitinibem vs. gefitinibem + pemetrexedem + karboplatinou [6]. Kombinovaná léčba vedla k signifikantně delšímu PFS (medián 16 vs. 8 měsíců; HR 0,51) i OS (HR 0,45), ale za cenu výrazně vyšší toxicity (nežádoucí účinky stupně 3 u 51 vs. 25 % pacientů). Při výsledcích osimertinibu (medián PFS 18,9 měsíce) se tato léčba pro nárůst toxicity v praxi neujala. V letošním roce pak byl též představen design studie fáze II studující účinek kombinace osimertinibu s chemoterapií (opět kombinace karboplatina + pemetrexed) [7]. Výsledky této studie zatím nejsou k dispozici.

Několik prací se pak zabývalo kombinací EGFR-TKI 1. generace s inhibitory angiogeneze. Na konferenci Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) v r. 2020 byly představeny výsledky studie fáze III srovnávající léčbu gefitinibem + apatinibem vs. gefitinibem + placebem [8]. Ve studii sice bylo dosaženo primárního cíle, kterým bylo signifikantní prodloužení PFS (medián 13,7 vs. 10,2 měsíce; HR 0,71), ale zatím nejsou známa data pro OS a výsledky nedosahují dat osimertinibu. Erlotinib byl ve studiích kombinován jak s bevacizumabem, tak s ramucirumabem. Kombinací s bevacizumabem se zabývaly studie fáze III NEJ026 a ARTEMIS [9,10]. V obou bylo dosaženo jejich primárního cíle, tj. signifikantního zlepšení PFS (medián 16,9, resp. 16,6 měsíce vs. 13,3, resp. 11,1 měsíce). Kombinací s ramucirumabem se pak zabývala studie RELAY, jejímž primárním cílem bylo též PFS [11]. V této studii bylo rovněž dosaženo signifikant-

ního prodloužení PFS (medián 19,4 vs. 12,4 měsíce; HR 0,59). Zlepšení PFS po přidání angiogenního inhibitoru k erlotinibu potvrzuje i publikovaná metaanalýza pěti randomizovaných studií [10]. Nezralá data však zatím nepotvrdila benefit ve formě OS, proto bude nutné počkat na definitivní výsledky.

Možnosti kombinovat osimertinib s gefitinibem se ve svém sdělení na konferenci Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) v roce 2020 věnovali Rotow et al [12]. Myšlenkou bylo překonat případnou vznikající rezistentní mutaci *EGFR* C797S díky účinku gefitinibu. Tato kombinace byla dobře tolerována a přinášela očekávané vysoké procento odpovědí na léčbu (parciální odpověď v 85,2 % případů). PFS nebylo při krátkém sledování zatím dosaženo.

Díky studii fáze I/II s preparátem TAK788 se objevuje naděje pro cílenou léčbu i pro pacienty s inzerce na exonu 20, které se dosud jeví jako rezistentní k užívaným EGFR-TKI [13]. U TAK-788 v dávce 160 mg/den bylo dosaženo nadějných léčebných odpovědí při přijatelné toxicitě obvyklé pro EGFR-TKI (především kožní a gastrointestinální). Na další data je nutné vyčkat u studií vyšších fází.

Studie ADAURA pak prvně ukázala pozitivní výsledky i pro radikálně resektovaná onemocnění stadia IB až IIIA [14]. V této dvojité zaslepené randomizované studii fáze III srovnávající užití adjuvantního podávání osimertinibu vs. placebo bylo primárním cílem přežití bez příznaků onemocnění (disease free survival – DFS) u pacientů stadií II a IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla volena dle úvahy zkoušejících lékařů, z publikovaných dat pak vyplývá, že byla užita u většiny pacientů stadia II a III, a to ve stejné míře v obou ramenech studie. Studie dosáhla svého primárního cíle – DFS po 2 letech sledování bylo signifikantně nižší ve skupině s osimertinibem než s placebem (HR 0,17; $p < 0,001$). U OS (jeden ze sekundárních cílů studie) prozatím nebylo dosaženo potřebné zralosti dat.

ALK (kináza anaplastického lymfomu)

Již v roce 2017 byla u alectinibu ve studii fáze III ALEX prokázána významná

superiorita nad krizotinibem z hlediska PFS [15]. V roce 2020 pak byly publikovány definitivní výsledky PFS (medián 34,8 vs. 10,9 měsíce; HR 0,43), tj. srovnatelné s prvotními výsledky (HR 0,47), a též první (byť zatím nezralá) data týkající se OS – u pacientů léčených alektinibem bylo častěji dosaženo 5letého přežití v porovnání s pacienty léčenými krizotinibem (62,5 vs. 45,5 %) [15,16].

Též byly publikovány výsledky pro další ALK inhibitory vyšších generací. U brigatinibu byla v další interní analýze ve studii fáze III ALTA-1L potvrzena superiorita nad krizotinibem v 1. linii léčby, a to z hlediska PFS (medián 24 vs. 11 měsíců; HR 0,49) [17]. Obdobná data byla na Světovém kongresu o karcinomu plic (WCLC) v roce 2020 zveřejněna i o ensartinibu, u kterého byla ve studii fáze III eXalt3 v 1. linii léčby rovněž prokázána superiorita nad krizotinibem z hlediska PFS (medián PFS 25,8 vs. 12,7 měsíce; HR 0,52) [18]. Stejně tak lorlatinib prokázal v první interní analýze superioritu nad krizotinibem v 1. linii léčby (medián PFS zatím nedosaženo vs. 9,3 měsíce; HR 0,28).

V dohledné době bude tedy k dispozici několik možností léčby pro 1. linii pacientů s ALK pozitivitou. Ačkoliv při léčbě alektinibem, brigatinibem i ensartinibem je v porovnání s krizotinibem dosaženo obdobných hodnot HR (0,47 vs. 0,49 vs. 0,52), přímé srovnání jejich účinnosti není k dispozici a nepřímé srovnání je obtížné pro určité odlišnosti v designu těchto studií. Dle prvních výsledků je nižšího HR (0,28) dosaženo u lorlatinibu, ale data jsou zatím poměrně nezralá. Navíc není prozatím jasné, zda je lepší volit léčbu lorlatinibem v 1. linii, nebo ho ponechat až do 2. linie po předlčení některým z výše uvedených preparátů.

ROS1 (protoonkogen 1 ROS)

Prvním užívaným lékem pro pacienty s ROS1 translokací byl krizotinib. Ve studii fáze I a II prokázal dobrou četnost objektivní léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) (72, resp. 70 %), PFS (medián 19,3, resp. 20 měsíců) i první údaje ze studie fáze I stran OS (medián 51,4 měsíce) [19,20].

Následovaly studie s dalšími TKI. Již v roce 2017 byla publikována studie

fáze II s ceritinibem, která zkoumala bohatě předlčené pacienty (ovšem jen u dvou byl podáván krizotinib) [21]. Bylo dosaženo ORR 62 % (primární cíl studie), medián PFS pak 19,3 měsíce (u nemocných bez předlčení krizotinibem). V integrované analýze tří studií fáze I/II bylo u entektinibu dosaženo ORR 77 % (primární cíl) a medián PFS 19 měsíců [22]. U dalšího TKI repotecinibu bylo dosaženo obdobného výsledku – ORR 71 % (u ROS1 TKI naivních nemocných) [23]. Lorlatinib pak přinesl nadějná data nejen pro 1. linii léčby (ORR 62 %), ale i pro pacienty již předlčené krizotinibem (ORR 35 %) [24].

BRAF (protoonkogen B-raf)

Účinnost cílené léčby vůči BRAF mutaci V600E byla prokázána u kombinace inhibitoru BRAF – dabrafenibu – a inhibitoru proteinkinázy aktivované mitogenem MEK (= MAK2K1) – trametinibu [25]. Ve studii fáze II v 1. linii léčby tato léčebná kombinace přinesla parciální odpověď na léčbu u 64 % pacientů a medián PFS 10,9 měsíce. Pro rozsáhlou klonalitu je obtížné najít cílenou léčbu pro pacienty s širokým spektrem BRAF non-V600E mutací, nicméně je možné, že alespoň pro některé z nich by mohly fungovat BRAF +/- MEK inhibitory, které jsou již k dispozici [26].

Mezi klíčové otázky při nástupu imunoterapie patří u BRAF mutací, ale i níže diskutovaných genetických změn (HER2, MET, RET) účinnost tzv. check point inhibitorů u těchto pacientů. Odpověď na tuto otázku byla hledána ve studii Gusiera et al [27]. Dle omezených dat z reálné klinické praxe publikovaných v této studii se zdá, že u těchto nemocných by při léčbě imunoterapií mohlo být dosaženo obdobných výsledků jako v neselektované populaci.

NTRK (neutrotrófní receptorová tyrozinkináza)

V kombinované analýze z tří předchozích studií fáze I/II u solidních tumorů (vč. 12 nemocných s NSCLC) byla u larotrektrinibu prokázána ORR 79 % a medián PFS 28,3 měsíce [28]. U NSCLC bylo dosaženo odpovědi u 9 z 12 pacientů (75 %), přičemž doby trvání odpovědi na léčbu zatím nebylo dosaženo.

V obdobné kombinované analýze tří studií fáze I/II u solidních tumorů (opět vč. NSCLC – 10 pacientů) bylo u entektinibu dosaženo ORR 57 % a medián PFS 11 měsíců [29]. U NSCLC bylo dosaženo ORR u 7 z 10 pacientů (70 %).

RET (protoonkogen Ret)

Ve studii fáze I/II bylo u pacientů léčených selpercatinibem a předlčených platinovým dubletem (LOXO-292) dosaženo ORR 64 % s mediánem PFS 16,5 měsíce a u nepředlčených pacientů pak ORR 85 % a medián PFS 18,4 měsíce [30].

Výsledky pralsetinibu (BLU-667) byly publikovány na ASCO 2020 [31]. ORR u chemoterapií předlčených pacientů s pokročilými NSCLC dosáhlo 61 % a u nepředlčených pacientů pak 73 %.

cMET (receptor pro růstový faktor hepatocytů)

Na základě studie fáze I PROFILE 1001 poukazující na slibnou ORR 44 % u nemocných s cMET skipping 14 mutací byly prováděny studie fáze II METROS a AcSé [32,33]. Ty však nedosáhly očekávaných výsledků – léčba krizotinibem vedla pouze k nízké ORR (okolo 30 %), PFS (2–4 měsíce) i OS (5–8 měsíců). To vedlo k vývoji dalších TKI cílících na mutace v exonu 14. Mezi tyto léky patří i tepotinib a kapmatinib. U tepotinibu bylo ve studii fáze II dosaženo ORR 46 %, medián PFS 8,5 měsíce a medián OS 17,1 měsíce [34]. V této studii však není publikováno, zda byl rozdíl mezi předlčenými pacienty a těmi, kteří obdrželi tepotinib v 1. linii. Toto přináší studie fáze II s kapmatinibem, u kterého bylo u předlčených pacientů dosaženo obdobného ORR (41 %), ale u pacientů v 1. linii léčby toto číslo bylo vyšší (ORR 68 %) [35]. U těchto pacientů bylo dosaženo i výrazně vyššího PFS (12,4 měsíce vs. 5,4 měsíce u předlčených nemocných). Ve vývoji je i řada dalších molekul [36].

HER2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor)

V cílení na HER2 mutace (zejména na exonu 20) doposud většina léků selhávala. V letošním roce ale byla publikována nadějná studie fáze I s trastuzumab

deruxtecánem, ve které bylo u kohorty pacientů s NSCLC ($n = 11$) dosaženo povzbudivého výsledku (ORR 72,7 %, medián PFS 11,3 měsíce). Rovněž je ve vývoji i několik nových TKI [37,38].

KRAS (virus Kirsten Rat sarkomu)

Inhibice mutovaného genu *KRAS* se zdála být dlouhou dobu nemožná. V poslední době však byly publikovány nadějně výsledky pro mutaci *KRAS G12C* pomocí léčby specifickými kovalentními inhibitory [39]. Jedním z nich je i AMG 510, se kterým bylo u předléčených pacientů dosaženo ORR 54 % a kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) 100 %. Mezi další patří např. MRTX 849, který díky nadějným *in vivo* výsledkům vstoupil do klinické fáze testování [39].

Závěr

Cílená léčba NSCLC doznala v posledních letech značného vývoje. Nejenže do praxe vstoupily tyrozinkinázové inhibitory nových generací cílící na *EGFR* mutace a *ALK* translokace, ale byly vynalezeny i molekuly úspěšně cílící na další vybrané cíle. Navíc se ukazuje, že ve výběru těchto molekul může hrát roli odlišná rezistence k různým mutacím a může tak nabývat na významu např. znalost konkrétní genetické sekvence u dané translokace. To vše směřuje k nutnosti využívat sekvenování nové generace jako standard při diagnostice plicních pokročilých adenokarcinomů. Na druhou stranu je před námi ještě dlouhá cesta – u řady mutací umíme cílit jen na určitou genetickou abnormalitu (viz např. *BRAF V600E*) a nemocní s ostatními druhy mutací jsou nadále odkázáni na jiné léčebné modality. S příchodem imunoterapie se dále otvírá otázka, zde je v 1. linii lepší u mutací jiných než *EGFR* a *ALK* užít nejprve imunoterapii (spolu s chemoterapií), či léčbu cílenou. Lze tedy i nadále očekávat prostor pro řadu klinických studií přinášejících cenné informace do klinické praxe.

Literatura

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer.

- N Engl J Med* 2017; 376(7): 629–640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 270–277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
- Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 124–136. doi: 10.1200/JCO.19.01154.
- Asahina H, Tanaka K, Morita S et al. A phase II study of osimertinib combined with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: The OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801). *Clin Lung Cancer* 2020; S1525-7304(20)30305-3. doi: 10.1016/j.clcl.2020.09.023.
- Zhang L, Zhao H, Zhang Z et al. LBA50 ACTIVE: Apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant (EGFRm) non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl 4): S1181.
- Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(5): 625–635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)3035-X.
- Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K et al. First-line angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced non-small-cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(12): 3333–3339. doi: 10.1007/s00432-020-03311-w.
- Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al. Ramucicromab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1655–1669. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- Rotow JK, Costa DB, Paweletz CP et al. Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (15_suppl): 9507–9507. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9507.
- Jänne PA, Neal JW, Camidge DR et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): 9007. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9007.
- Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(18): 1711–1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31(8): 1056–1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (31): 3592–3603. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
- Selvaggi G, Wakelee HA, Mok T et al. Phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: eXalt3. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (Suppl 10): E41–E42.
- Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; 30(7): 1121–1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131.
- Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): a European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): 1266–1276. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.020.
- Lim SM, Kim HR, Lee JS et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35(23): 2613–2618. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3701.
- Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 261–270. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
- Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835919895756. doi: 10.1177/1758835919895756.
- Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1691–1701. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2.
- Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1307–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
- Negrão MV, Raymond VM, Lanman RB et al. Molecular landscape of BRAF-mutant NSCLC reveals an association between clonality and driver mutations and identifies targetable non-V600 driver mutations. *J Thorac Oncol* 2020; 15(10): 1611–1623. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.021.
- Guisier F, Dubois-Arvis C, Vinas F et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4): 628–636. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
- Hong DS, DuBois SG, Kummer S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531–540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813–824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.
- Subbiah V, Hu M, Gainor J et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 15): 109. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.109.

32. Landi L, Chiari R, Tiseo M et al. Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25(24): 7312–7319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0994.
33. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1985–1991. doi: 10.1093/annonc/mdz407.
34. Paik PK, Felip E, Veillon R et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 931–943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407.
35. Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 944–957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
36. Liang H, Wang M. MET Oncogene in non-small cell lung cancer: mechanism of MET dysregulation and agents targeting the HGF/c-Met axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2491–2510. doi: 10.2147/OTT.S231257.
37. Del Re M, Cucchiara F, Petrini I et al. erbB in NSCLC as a molecular target: current evidences and future directions. *ESMO Open* 2020; 5(4): e000724. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000724.
38. Rolfo C, Russo A. HER2 mutations in non-small cell lung cancer: a Herculean effort to hit the target. *Cancer Discov* 2020; 10(5): 643–645. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0225.
39. Ghimessy A, Radeczky P, Laszlo V et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39(4): 1159–1177. doi: 10.1007/s10555-020-09903-9.

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

**PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ**

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**

Imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Bílek O., Bořilová S., Grell P., Kiss I.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Imunoterapie check-point inhibitory prokázala pozoruhodný přínos v léčbě řady onkologických diagnóz vč. nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Na základě dat z klinických studií se stala standardní součástí algoritmu léčby NSCLC. Léčba inhibitory proteinu programované buněčné smrti 1 / ligandu receptoru programované buněčné smrti je indikována v monoterapii jako kombinovaná imunoterapie s inhibitory cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 nebo v kombinaci s jinými léčebnými modalitami – chemoterapií, antiangiogenní léčbou a radioterapií. Z klinického hlediska jsou nezbytné snahy o identifikaci a validaci prediktivních biomarkerů léčebné odpovědi. Imunoterapie přinesla nové spektrum nežádoucích účinků, které jsou imunitně podmíněné, a je nutné jejich včasné odhalení a zahájení léčby.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – imunoterapie – protein programované buněčné smrti 1

Summary

Immunotherapy with check-point inhibitors has demonstrated remarkable therapeutic benefits in many oncological diagnoses, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Based on the data from clinical trials, it has become an important part of the NSCLC treatment algorithm. Treatment with programmed cell death protein 1 / programmed death-ligand 1 inhibitors can be indicated in various ways: as monotherapy or combination of immunotherapy with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 inhibitors or in combination with other treatment modalities – chemotherapy, antiangiogenic therapy and radiotherapy. Regarding new spectrum of immune-related side effects, which require quick diagnosis and treatment, there is great urge to identify immunotherapy predictive biomarkers.

Key words

non-small cell lung cancer – immunotherapy – programmed cell death protein 1

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ondřej Bílek

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bilek@mou.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S54

Úvod

Karcinom plic představuje nejčastější příčinu úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním [1]. V minulosti byla jedinou možností systémové léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) chemoterapie. Zařazení cílené (terčové) léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) a imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (check-point inhibitory) do léčebného algoritmu NSCLC přineslo dramatické zlepšení léčebných výsledků. Cílená léčba TKI je systémovou léčbou první volby u pacientů s neskvamózním NSCLC s identifikovanou řídící mutací/aberrací. Základní podmínkou pro správný výběr léčby se stalo molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně či volné nádorové DNA (cfDNA) z periferní krve [2].

Imunoterapie na rozdíl od chemoterapie nebo cílené léčby nepůsobí cytotoxicky na nádorové buňky, ale k navození léčebné odpovědi využívá přirozené schopnosti pacientova imunitního systému. Plicní karcinomy byly v minulosti považovány za málo imunogenní. Studie hodnotící účinnost léčby cytokiny (interleukin 2 nebo interferon alfa) či specifickými protinádorovými vakcínami přinesly negativní výsledky [3]. Je však zřejmé, že NSCLC patří mezi nádory s nejvyšším zastoupením somatických mutací, které zvyšují pravděpodobnost protinádorové imunitní odpovědi [4]. Při léčbě check-point inhibitory cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), proteinu programované buněčné smrti 1 (programmed death protein 1 – PD-1) a ligandu receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed death ligand 1 – PD-L1) byla prokázána účinnost v léčbě skvamózních i neskvamózních NSCLC [5]. Průlomovým výsledkem je vyšší četnost dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi, která může přetrvávat i po přerušení nebo předčasném ukončení léčby. Nástup léčebné odpovědi v čase je odlišný od chemoterapie a cílené léčby a je třeba jej zohlednit při hodnocení léčebné odpovědi [6]. Léčba check-point inhibitory je rovněž spojena s odlišným profilem nežádoucích účinků, které mohou být imunitně pod-

míněné a vyžadují včasné odhalení a zahájení léčby [7]. V současné době jsou součástí léčebného algoritmu NSCLC monoklonální protilátky anti-PD-L1 pembrolizumab a nivolumab, anti-PD-L1 atezolizumab a durvalumab, a anti-CTLA-4 ipilimumab. Tento článek si klade za cíl shrnout výsledky studií hodnotících efekt imunoterapie v léčbě NSCLC v kontextu současné klinické praxe.

Mechanismus účinku check-point inhibitorů

V imunoterapii NSCLC jsou využívány inhibitory PD-1 a PD-L1, event. v kombinaci s inhibitory CTLA-4. Proteinový receptor PD-1 je exprimován na aktivovaných cytotoxických T-lymfocytech. Jsou známy dva ligandy PD-L1 (B7-H1, CD274) a PD-L2 (B7-DC, CD273), které jsou exprimovány na T-lymfocytech, B-lymfocytech, antigen prezentujících buňkách (antigen-presenting cells – APC) a stromálních buňkách a mohou být exprimovány rovněž na nádorových buňkách. PD-L1 má vazbu buď k PD-1, nebo k CD80 (B7-1) exprimovanému na aktivovaných T-lymfocytech nebo APC. Interakce mezi PD-1/CD80 a PD-L1 vede k inhibici aktivace T-lymfocytu a přerušení imunitní odpovědi [8]. Nádorové buňky, které exprimují PD-L1, mohou prostřednictvím tohoto receptoru vypnout imunitní reakci cytotoxických T-lymfocytů vůči nim a znemožnit tak imunitní dohled nad nádorovými buňkami. Vazbou check-point inhibitoru na receptor PD-1 či ligand PD-L1 je blokována inhibiční interakce mezi receptorem a ligandem, a tím umožněna obnova imunitní protinádorové reakce a terapeutický efekt. Expres PD-L2 často koreluje s expresí PD-L1, není to však podmínkou. Podle některých prací může být zvýšená exprese PD-L2 nezávisle spojena s lepšími výsledky a představovat tak další možný prediktor protinádorové odpovědi, je však třeba dalších studií [9].

Receptor CTLA-4 (CD152) je exprimován na T-lymfocytech a rovněž slouží k supresi imunitní reakce. CTLA-4 kompetuje s aktivací molekulou CD28 o vazbu s kostimulačním komplexem dendritických buněk CD80/CD86. Vazba CTLA-4 a CD80/CD86 vede k navození imunosupresivní signalizace v dendritic-

kých buňkách vedoucí k produkci imunosupresivních molekul, např. transformující růstový faktor beta [10].

Prediktory efektu imunoterapie v léčbě NSCLC

Limitací léčby imunoterapií je nedostatek prediktivních biomarkerů použitelných k správnému výběru pacientů, kteří budou mít z této léčby prospěch. Pravděpodobnost léčebné odpovědi se zvyšuje s narůstající expresí PD-L1, ale i u některých PD-L1 negativních nádorů lze navodit léčebnou odpověď. V klinických studiích byla exprese PD-L1 hodnocena pomocí různých skórovacích systémů (TPS, TC/IC, CPS), což komplikuje klinickou interpretaci výsledků [11].

V roce 2015 byla prezentována data ze studie KEYNOTE 001, která ukázala významně lepší léčebné odpovědi na léčbu anti-PD-1 check-point inhibitorem pembrolizumabem u pacientů s vysokou expresí PD-L1 ($\geq 50\%$) [12]. Následně byl význam stanovení exprese PD-L1 potvrzen v řadě dalších klinických studií, které budou zmíněny dále. V současné době by mělo být imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1 provedeno automaticky v době diagnózy pokročilého NSCLC.

V terapii NSCLC byl zkoumán i význam stanovení tzv. mutační zátěže nádoru (tumor mutational burden – TMB). Je definována jako počet somatických nesynonymních mutací v kódujících oblastech genů [13]. Předpoklad, že vyšší počet mutací v nádoru může korelovat s větší produkcí neoantigenů, vedl k hodnocení korelace s léčebným efektem imunoterapie. Prediktivní význam TMB byl zaznamenán i v řadě studií s NSCLC, interpretace výsledků má však řadu úskalí a vyšetření zatím není součástí běžné klinické praxe [14]. Další potenciální prediktivní faktory jsou ve fázi výzkumu [15].

Synergický potenciál kombinace imunoterapie s jinými léčebnými modalitami

Kombinace chemoterapie a imunoterapie

Kombinovaná léčba s chemoterapií je součástí léčebné strategie všech v současnosti používaných check-point inhibitorů. Chemoterapie může zapříčinit rychlou nádorovou regresi v úvodu léčby,

imunoterapie check-point inhibitory může vést k dlouhodobému léčebnému efektu. Chemoterapie zvyšuje rozpoznávání a eliminaci nádorových buněk imunitním systémem, redukuje imunosupresivní prostředí nádoru. Léčebného efektu je dosaženo nejen prostřednictvím cytotoxických účinků chemoterapie, ale i prostřednictvím tzv. imunogenní buněčné smrti, kdy dochází ke stimulaci imunitního systému proti antigenům uvolněným z maligní buňky. U řady cytostatik jsou známy imunomodulační účinky [16].

Kombinace antiangiogenní léčby a imunoterapie

Přibývá informací objasňujících složitý vztah mezi angiogenezí a imunitním systémem. Je známa role vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), který nejenže podporuje angiogenezi, ale také působí jako mediátor imunosupresivního mikroprostředí, které umožňuje nádorovým buňkám uniknout imunitnímu dohledu (immunosurveillance). Je zřejmé, že anti-VEGF terapie může stimulovat imunitní systém. Normalizuje narušenou vaskularizaci nádoru a zvyšuje infiltraci T-lymfocytů v nádorovém mikroprostředí. Snižuje aktivitu imunosupresivních buněk, např. myeloidních supresorových buněk nebo regulačních T-lymfocytů. Anti-VEGF terapie dále podporuje maturaci dendritických buněk [17]. Na základě těchto dat byly navrženy studie kombinující anti-VEGF monoklonální protilátku bevacizumab s imunoterapií [18]. Ve studii fáze III IMpower-150 byla prokázána pozitivní role anti-VEGF terapie v kombinaci s chemoterapií a atezolizumabem [19].

Kombinace radioterapie a imunoterapie

Radioterapie může podpořit odpověď na léčbu imunoterapií ovlivněním imunitní komponenty nádoru [20]. Podílí se na redukcii nádorových buněk prostřednictvím apoptózy, nekrózy, mitotické katastrofy, autofagie či stárnutí. Prostřednictvím těchto mechanismů může „zviditelnit“ nádorové antigeny pro vrozené a adaptivní složky imunitního systému. Dochází k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů či zvýšené expresi MHC I. třídy [21]. Indukcí reakce T-

-lymfocytů proti specifickému antigenu může vzácně navodit léčebnou odpověď i mimo ozařované pole známou jako abскопální efekt [22]. Poškození nádorové DNA bývá spojeno se vznikem neoantigenů a následná imunitní reakce může vést k obnovení imunitního dohledu. Synergický účinek radioterapie a imunoterapie je součástí klinického výzkumu, dosavadní studie dokládají správnost tohoto konceptu, a to i u pacientů s NSCLC [23].

Kombinace check-point inhibitorů

Kombinace anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 check-point inhibitorů s jinou imunoterapií je založena na předpokladu různých imunosupresivních mechanismů vč. koinhibičních a kostimulačních molekul, které mohou být příčinou rezistence k léčbě imunoterapií [24]. Soudí se, že zatím co blokáda PD-1/PD-L1 vede zejména k obnově protinádorové imunitní reakce cytotoxických T lymfocytů a NK buněk, blokáda CTLA-4 indukuje proliferaci paměťových T lymfocytů, což může být příčinou delší protinádorové odpovědi u pacientů léčených kombinovanou léčbou [25].

Řada studií prokázala přínos kombinace inhibitorů PD-1 s inhibitory CTLA-4 [26]. Na základě dat ze studií CheckMate 227 a CheckMate 9LA je zřejmý přínos kombinované léčby nivolumabu a ipilimumabu v 1. linii léčby NSCLC [27]. Pozitivní data přinesla kombinace durvalumabu a tremelimumabu ve studii MYSTIC. V rámci konference Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) v roce 2020 byla prezentována studie fáze II CITYSCAPE hodnotící přínos kombinace atezolizumabu a TIGIT inhibitoru tiragolumabu u pacientů s NSCLC; kombinace vedla k významnému zvýšení léčebné odpovědi, zejména u NSCLC s vysokou expresí PD-L1 [28]. Další léčebné cíle jako LAG-3, TIM-3, OX-40 jsou ve fázi výzkumu [29].

Výsledky klíčových studií

Pembrolizumab

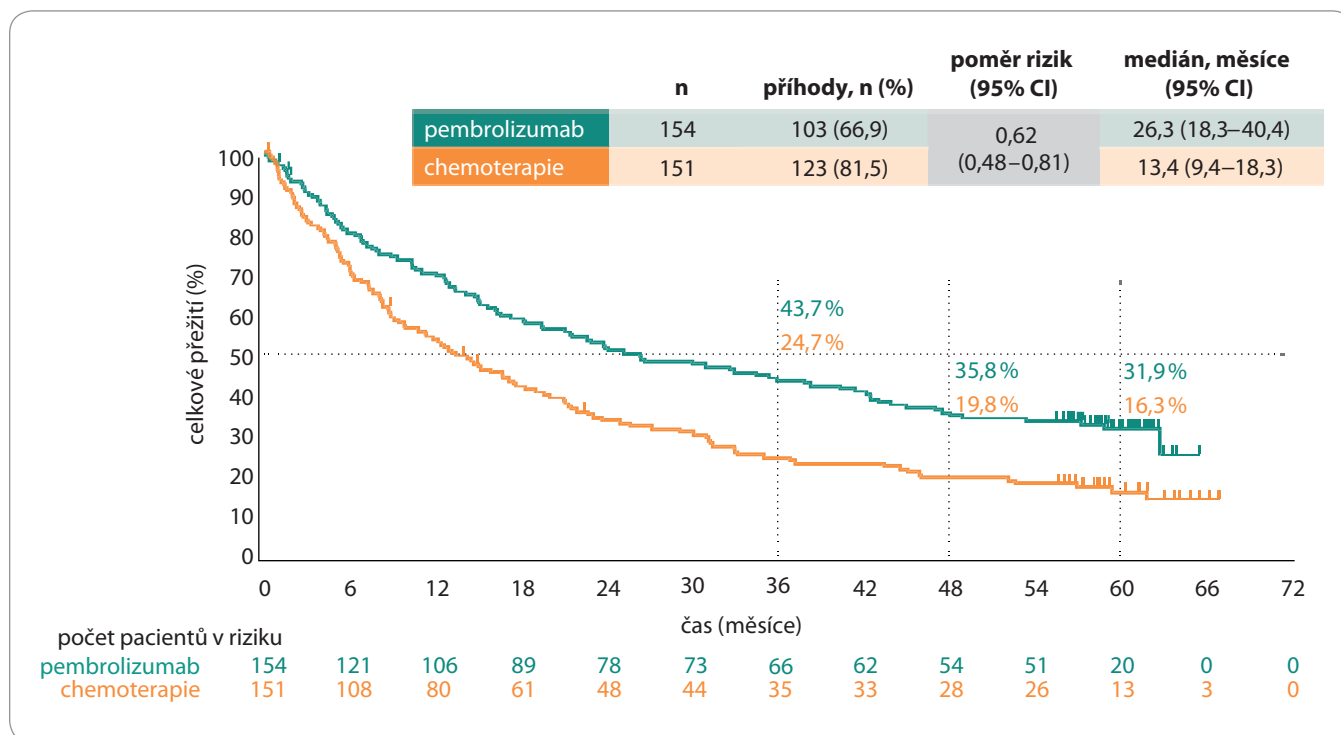
Studie Keynote-010

Studie fáze II/III Keynote-010 hodnotila efekt pembrolizumabu proti chemoterapii ve 2. linii léčby po selhání chemoterapie s platinou [30]. Pacienti byli randomizováni do tří léčebných ramen;

s pembrolizumabem v dávce 2 mg/kg nebo 10 mg/kg nebo chemoterapií docetaxelem každé 3 týdny. Primárním cílem bylo hodnocení celkového přežití (overall survival – OS), medián byl signifikantně delší u pacientů léčených pembrolizumabem, v případě dávkování 2 mg/kg 10,4 měsíce (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,88; $p < 0,0008$), v případě dávkování 10 mg/kg 12,7 měsíce (HR 0,61; 96% CI 0,49–0,75; $p < 0,0001$) vs. 8,5 měsíce u pacientů léčených docetaxelem. Významně lepší výsledky OS přinesla léčba pembrolizumabem u podskupiny pacientů s expresí PD-L1 TPS $\geq 50\%$; medián OS 14,9 měsíce u dávkování 2 mg/kg vs. 17,3 měsíce u dávkování 10 mg/kg vs. 8,2 měsíce při chemoterapii. Pembrolizumab významně zlepšil výsledky i v rámci 3letého OS. U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ přežívalo 34,5 % léčených pembrolizumabem vs. 12,7 % léčených chemoterapií; u pacientů s PD-L1 $\geq 1\%$ přežívalo 23 vs. 11 % [31]. Z 690 pacientů léčených pembrolizumabem 79 (11,4 %) dokončilo 35 cyklů léčby bez progresse onemocnění, u 72,5 % pacientů přetrvávala léčebná odpověď i rok po přerušení léčby (95% CI 59,9–81,8 %). U 14 pacientů byla po progresi onemocnění znovu zahájena léčba pembrolizumabem do max. 17 cyklů, 5 pacientů léčbu dokončilo bez progresse onemocnění, 6 (43 %) pacientů dosáhlo parciální remise, 5 (36 %) pacientů stabilizace [32].

Studie KEYNOTE-024

Studie KEYNOTE-024 byla randomizovaná studie fáze III, která porovnávala účinnost pembrolizumabu v 1. linii léčby metastatického NSCLC proti chemoterapii s platinou u pacientů s vysokou expresí PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) bez prokázaných aktivních mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) či translokace genu ALK [33]. Bylo randomizováno 305 pacientů k léčbě pembrolizumabem v dávce 200 mg či placebem, léčba trvala do progresse nebo neakceptovatelné toxicity nebo do dosažení 35 cyklů léčby (2 roky). Primárním cílem bylo hodnocení přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS), sekundárními hodnocenými parametry OS



Graf 1. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-024 [35].

a celková četnost odpovědí (overall response rate – ORR). Bylo dosaženo primárního cíle i všech sekundárních cílů. Medián PFS při léčbě pembrolizumabem byl 10,3 měsíce (95% CI 6,7–NR) ve srovnání s 5,0 měsíci (95% CI 4,2–6,2) v rameni s chemoterapií (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,68; $p < 0,001$). Medián OS při léčbě pembrolizumabem podle finální analýzy dosáhl 26,3 měsíce (95% CI 18,3–40,4) ve srovnání s 14,2 měsíce (95% CI 9,8–18,3) při chemoterapii (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,86; $p = 0,002$) [34]. Při hodnocení celkového přežití bylo dosaženo pozitivního výsledku navzdory crossoveru u pacientů v rameni s placebem na léčbu pembrolizumabem. ORR byla pozorována u 45,5 % (95% CI 37,4–53,7) pacientů ve skupině léčené pembrolizumabem vs. 29,8 % (95% CI 22,6–37,8) u pacientů léčených chemoterapií [32]. Na základě těchto dat je pembrolizumab standardem v léčbě pacientů s NSCLC, u kterých je prokázána vysoká exprese PD-L1 (TPS ≥ 50 %) [35]. Přínos pembrolizumabu se potvrzuje i v rámci dlouhodobého sledování. Aktualizovaná data prezentovaná na konferenci Evropské společnosti klinické onkologie v roce 2020 ukázala, že 5 let přežívá 31,9 % pacientů v rameni

s pembrolizumabem vs. 16,3 % v rameni s chemoterapií (graf 1) [36].

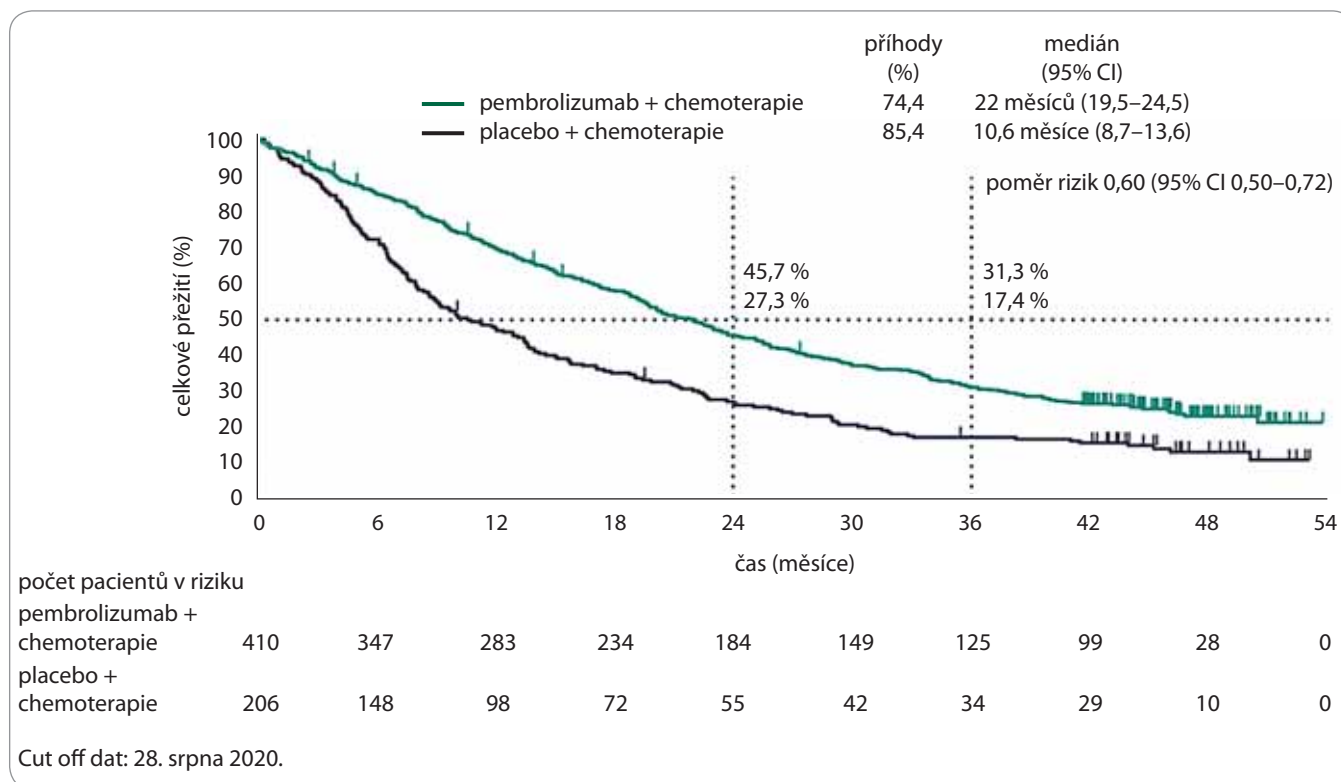
Studie KEYNOTE-042

Ve studii fáze III KEYNOTE-042 byl hodnocen efekt pembrolizumabu v monoterapii u pacientů se skvamózním i neskvamózním NSCLC s expresí PD-L1 a skóre nádorového podílu (tumor proportion score – TPS) ≥ 1 % [37]. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny nebo platinovým dubletem dle histologického typu nádoru. Pacienti byli stratifikováni podle míry exprese PD-L1. Zařazeno bylo celkem 1 274 pacientů, u 599 pacientů (47,0 %) byla zjištěna vysoká exprese PD-L1 (TPS ≥ 50 %). Podle finální analýzy pembrolizumab signifikantně prodloužil OS ve všech podskupinách, u exprese PD-L1 TPS ≥ 50 % byl HR 0,70 (95% CI 0,58–0,86); u TPS ≥ 20 % byl HR 0,77 (95% CI 0,65–0,91); u TPS ≥ 1 % byl HR 0,82 (95% CI 0,71–0,93). Podle explorativní analýzy byl HR pro celkové přežití ve skupině 1–49 % 0,91 (95% CI 0,77–1,09) [38].

Studie KEYNOTE-189

Studie KEYNOTE-189 byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie fáze III,

do které bylo zařazeno 616 pacientů s dosud neléčeným metastatickým neskvamózním NSCLC bez mutace *EGFR* či *ALK* [39]. Pacienti byli randomizováni k léčbě platinovým derivátem a pemetrexedem v délce 4 cyklů v kombinaci s pembrolizumabem v dávce 200 mg nebo placebem každé 3 týdny, dále pokračovala léčba pemetrexedem v kombinaci s pembrolizumabem nebo placebem, a to do progresu onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo do dosažení 35 cyklů. Pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1 (TPS ≥ 1 % vs. TPS < 1 %), použitého platinového derivátu (cisplatina vs. karboplatina), kouření (nekuřáci vs. bývalí/současní kuřáci). Ve studii byl povolen crossover na monoterapii pembrolizumabem při progresi v rameni s chemoterapií. Primárním cílem bylo OS a PFS, sekundárním cílem ORR. Finální analýza prokázala přínos přidání pembrolizumabu do kombinace s chemoterapií, medián OS dosahoval 22 vs. 10,7 měsíce (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,70) ve prospěch pembrolizumabu ($p < 0,0001$) [40]. Významný přínos pembrolizumabu v parametru OS byl prokázán u všech podskupin, bez ohledu na prokázanou expresi



Graf 2. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-189 [39].

PD-L1, v případě PD-L1 TPS ≥ 50 % byl HR 0,62 (95% CI 0,39 – 0,88), u TPS 1–49 % byl HR 0,52 (95% CI 0,42 – 0,92) a u TPS < 1 % byl HR 0,52 (95% CI 0,36 – 0,74). Dále bylo v rameni s pembrolizumabem významně prodlouženo PFS, a to u všech podskupin rozdělených podle exprese PD-L1 (HR 0,48; 95% CI 0,40–0,58; $p < 0,00001$). Kombinovaná léčba byla přínosem i u pacientů s metastatickým postižením jater (HR 0,62; 95% CI 0,39–0,98) a mozku (HR 0,42; 95% CI 0,24–0,67) [40]. V roce 2020 byla publikována aktualizovaná data celkového přežití, 3 let se dožívá 31,3 % pacientů léčených kombinovanou léčbou vs. 17,4 % léčených v 1. linii chemoterapií (graf 2) [40]. Výsledky byly pozitivní u všech podskupin bez ohledu na expresi PD-L1.

Studie KEYNOTE-407

Studie fáze III KEYNOTE-407 hodnotila účinnost kombinace pembrolizumabu s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem u pacientů s dosud neléčeným skvamózním NSCLC [41]. Bylo randomizováno 560 pacientů v poměru 1 : 1 k léčbě chemoterapií s pembrolizumabem v dávce

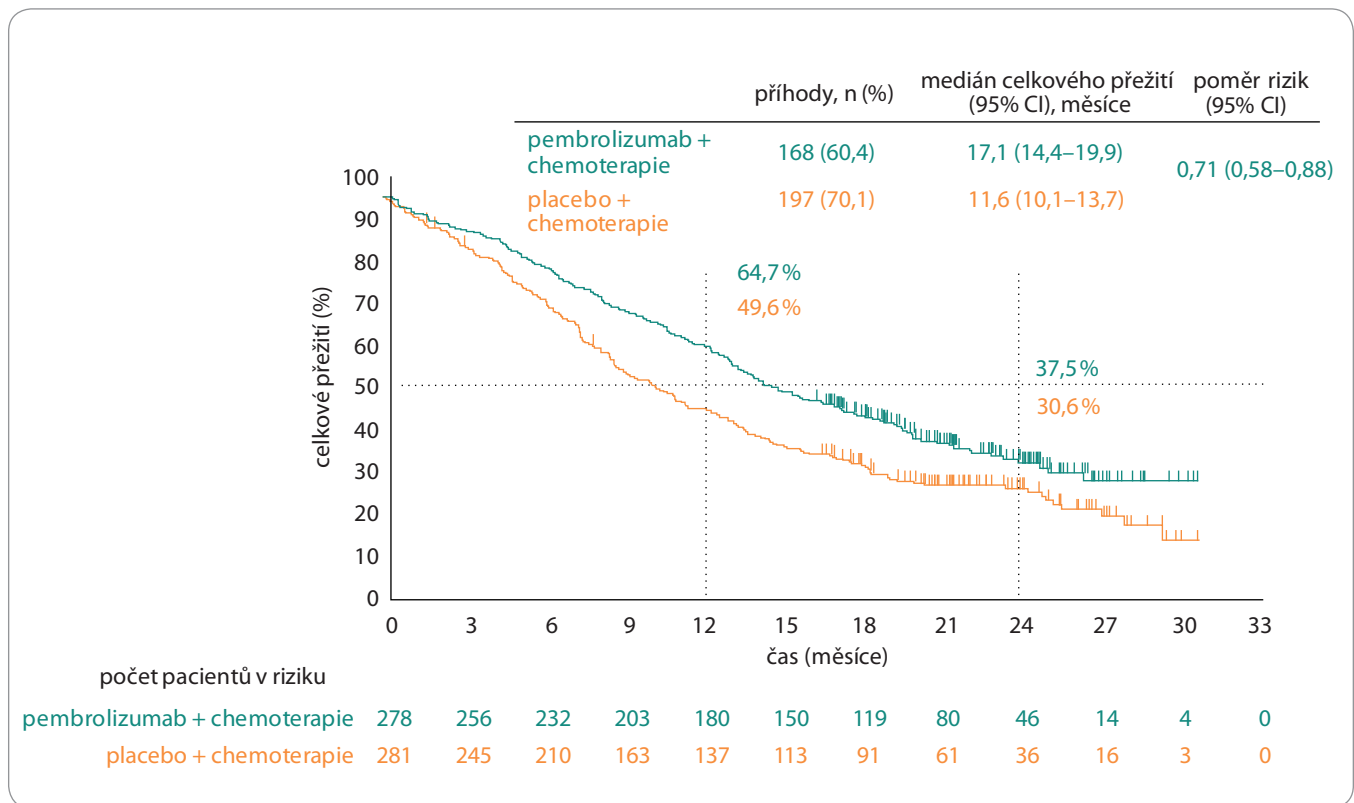
200 mg každé 3 týdny nebo placebem v počtu 4 cyklů s následnou léčbou pembrolizumabem nebo placebem do progresu onemocnění nebo do dosažení 35 cyklů. Pacienti byli stratifikováni podle druhu chemoterapie a exprese PD-L1 (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %). Primárními cíli bylo OS a PFS. Podle finální analýzy bylo dosaženo mediánu OS v rameni s pembrolizumabem 17,1 měsíce (95% CI 14,4–19,9) vs. 11,6 měsíce (95% CI 10,1–13,7) v rameni s chemoterapií (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,88). Přínos pro OS dle PD-L1 exprese: u TPS < 1 % byl HR 0,79 (95% CI 0,56–1,11), u TPS 1–49 % byl HR 0,59 (95% CI 0,42–0,84) a u TPS > 50 % byl HR 0,79 (95% CI 0,52–1,21). Přidání pembrolizumabu do kombinace s chemoterapií vedlo i k významnému prodloužení PFS. Medián PFS při kombinované léčbě byl 8 měsíců (95% CI 6,3–8,4) vs. 5,1 měsíce (95% CI 4,3–6,0) v rameni s chemoterapií (HR 0,57; 95% CI 0,47–0,69); výsledek byl pozitivní nezávisle na PD-L1 expresi. ORR bylo dosaženo u 62,6 % pacientů v rameni s pembrolizumabem vs. 38,4 % v rameni s placebem. Ve studii bylo hodnoceno rovněž PFS po další následné

léčbě (PFS2). Výsledek potvrzuje přínos podání pembrolizumabu již v 1. linii léčby. Medián PFS2 byl 13,8 měsíce (95% CI 12,2–15,9) vs. 9,1 měsíce (95% CI 8,2–10,2); HR pro PFS2 byl 0,59 (95% CI 0,49–0,72). Dvouletého OS dosahuje 37,5 % pacientů léčených kombinovanou léčbou vs. 30,6 % pacientů léčených chemoterapií (graf 3) [42].

Nivolumab

Studie CheckMate 017/057

Studie fáze III CheckMate 017 (skvamózní NSCLC) a CheckMate 057 (neskvamózní NSCLC) hodnotily efekt nivolumabu ve 2. linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po chemoterapii s platinou [43,44]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo chemoterapií docetaxelem. Primárním cílem bylo v obou studiích hodnocení OS. U skvamózního karcinomu ve studii CheckMate 017 bylo dosaženo mediánu OS 9,2 vs. 6,0 měsíce ve prospěch imunoterapie (HR 0,62; 95% CI 0,48–0,81; $p = 0,0004$). Také u neskvamózního karcinomu ve studii CheckMate 057 přinesla léčba nivolumabem pro-



Graf 3. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-407 [41].

dloužení OS 12,2 vs. 9,4 měsíce (HR 0,72; 95% CI 0,60–0,88; $p = 0,0009$). Pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1; ve studii CheckMate 057 byly pozorovány lepší výsledky závislosti na míře exprese PD-L1, ve studii CheckMate 017 nikoli. Vyšetření PD-L1 však bylo u většiny pacientů provedeno před zahájením systémové léčby a nikoli po selhání 1. linie chemoterapie [45]. Na základě těchto dat byl nivolumab schválen k léčbě pokročilého NSCLC po selhání chemoterapie [46].

V roce 2020 byla publikována data 5letého OS, bez ohledu na histologický typ a expresi PD-L1 [47]. Pět let přežívalo 13,4 % pacientů léčených nivolumabem a 2,6 % pacientů léčených chemoterapií. PFS v 5 pěti letech dosahovalo v rameni s nivolumabem vs. v rameni s chemoterapií 8 vs. 0 %. Pacienti léčení nivolumabem, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 2, resp. 3 letech od zahájení léčby, měli 82,0, resp. 99,0% pravděpodobnost 5letého přežití.

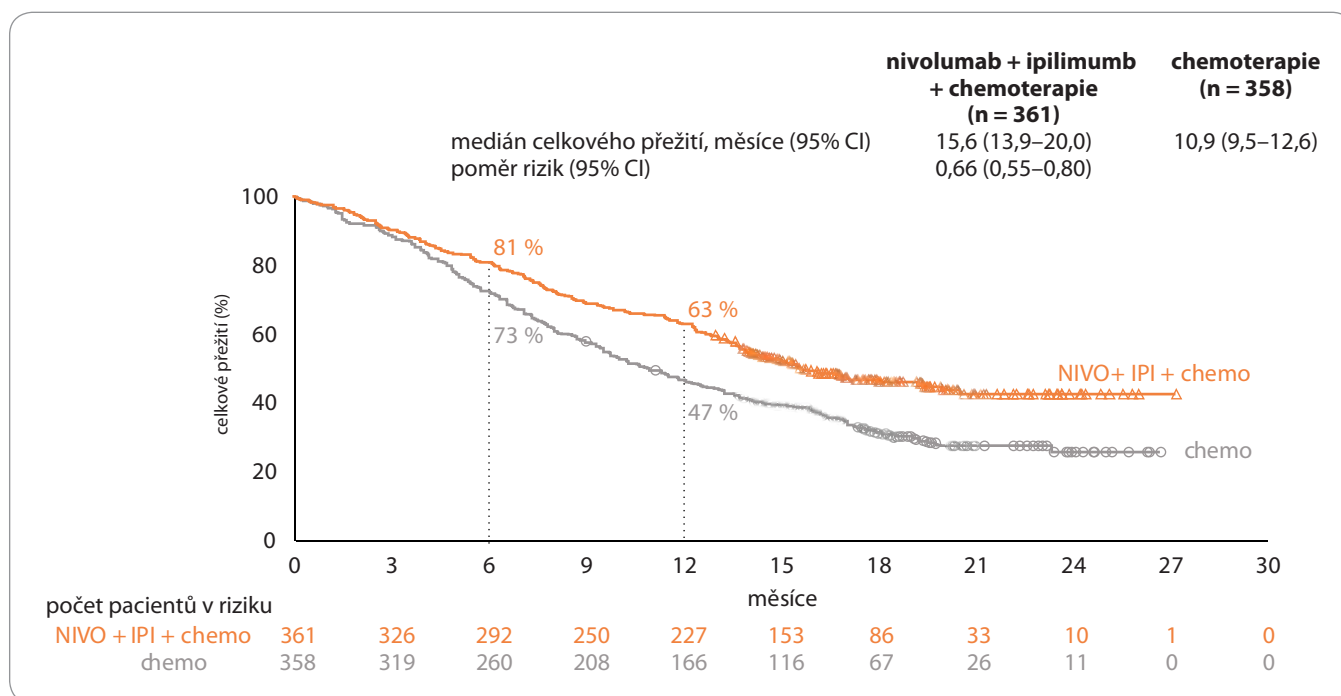
Studie CheckMate 227

Studie fáze III CheckMate 227 srovnávala efekt kombinované imunoterapie

nivolumab/ipilimumab s monoterapií nivolumabem, popř. kombinací nivolumabu s chemoterapií (dle exprese PD-L1) a se samotnou chemoterapií [48]. Celkem bylo zařazeno 1 739 pacientů s metastatickým nebo recidivujícím NSCLC, kteří nebyli dosud léčeni chemoterapií. Byli rozděleni podle TMB a exprese PD-L1. Pacienti s PD-L1 ≥ 1 % byli randomizováni k léčbě nivolumabem 3 mg/kg každé 3 týdny, ipilimumabem 1 mg/kg každých 6 týdnů, chemoterapií s platinou nebo monoterapií nivolumabem 240 mg každé dva týdny. Pacienti s PD-L1 < 1 % byli randomizováni k léčbě nivolumabem 3 mg/kg každé 3 týdny a ipilimumabem 1 mg/kg každých 6 týdnů nebo chemoterapií s platinou dle histologie nebo nivolumabem v dávce 360 mg v kombinaci s platinovým dubletem každé 3 týdny. Ve studii nebyl povolen crossover.

Primárními sledovanými parametry byly OS u pacientů s expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % a PFS v populaci selektované podle TMB. Pro stanovení TMB bylo použito jednotné metodiky FoundationOneCDx využívající sekvenování nové

generace k detekci genových alterací u 324 genů. U pacientů s vysokou TMB ≥ 10 mut/Mb bylo prokázáno prodloužené OS při kombinaci nivolumab/ipilimumab ve srovnání s chemoterapií bez ohledu na expresi PD-L1 a histologický typ. Výsledky byly lepší i ve srovnání s nivolumabem v monoterapii (HR 0,77; 95% CI 0,56–1,06). U pacientů s nízkou TMB < 10 mut/Mb nebylo zaznamenáno prodloužení PFS 3,2 vs. 5,5 měsíce ve prospěch chemoterapie. Další analýza však prokázala významné prodloužení mediánu OS při léčbě kombinací nivolumabu/ipilimumabu i u podskupiny s nízkou TMB: 16,2 vs. 12,4 měsíce (HR 0,78; 95% CI 0,61–1,00) [49]. Druhým primárním parametrem bylo hodnocení OS v populaci pacientů s PD-L1 ≥ 1 . Bylo dosaženo významného prodloužení mediánu OS u pacientů léčených nivolumabem/ipilimumabem ve srovnání s chemoterapií 17,1 vs. 14,9 měsíce (HR 0,79; 97,72% CI 0,65–0,96; $p = 0,007$) [50]. Kombinace nivolumabu s ipilimumabem dále vedla k významnému zlepšení PFS ve srovnání s chemoterapií (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,97) a vyš-



Graf 4. Celkové přežití ve studii CheckMate 9LA [52].

šímu výskytu léčebné odpovědi u 35,9 % pacientů v porovnání s 30 % pacientů na chemoterapii.

V rámci ASCO 2020 byla zveřejněna analýza hodnotící výsledky po 3 letech sledování [51]. U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % se 3 let dožívalo 33 % pacientů léčených kombinací ipilimumab/nivolumab, 29 % pacientů léčených nivolumabem v monoterapii a 22 % pacientů léčených chemoterapií. Bez progresse onemocnění bylo 18 vs. 12 vs. 4 % pacientů ve prospěch kombinované imunoterapie. U pacientů s PD-L1 < 1 % se 3 let dožívalo 34 % pacientů na terapii ipilimumab/nivolumab, 20 % pacientů na kombinaci nivolumab/chemoterapie a 15 % pacientů léčených chemoterapií. Bez progresse onemocnění bylo po 3 letech 13 vs. 8 vs. 2 % pacientů ve prospěch kombinované imunoterapie.

Procentuální výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 nebyl mezi skupinou pacientů léčených kombinovanou imunoterapií (31,2 %) a chemoterapií (36,1 %) rozdílný, imunoterapie je však spojena s rizikem imunitně podmíněné toxicity.

Studie CheckMate 9LA

Studie CheckMate 9LA je randomizovaná studie fáze III, která navazuje na

pozitivní léčebná data studie CheckMate 227. Léčba imunoterapií je spojena s pozdějším nástupem účinku, cílem studie bylo hodnocení významu zařazení dvou cyklů chemoterapie v úvodu léčby kombinovanou imunoterapií anti-PD1 a anti-CTLA-4. Do studie bylo zařazeno 1 150 pacientů s dosud neléčeným metastatickým EGFR/ALK negativním NSCLC. Pacienti byli randomizováni k léčbě nivolumabem 360 mg každé 3 týdny, ipilimumabem 1 mg/kg každých 6 týdnů a dvěma cykly chemoterapie nebo k léčbě samotnou chemoterapií podle histologického typu [52]. Pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1 (< 1 % vs. ≥ 1 %) a histologie (skvamózní vs. neskvamózní). Léčba imunoterapií trvala do progresse nebo neakceptovatelné toxicity nebo max. 2 roky.

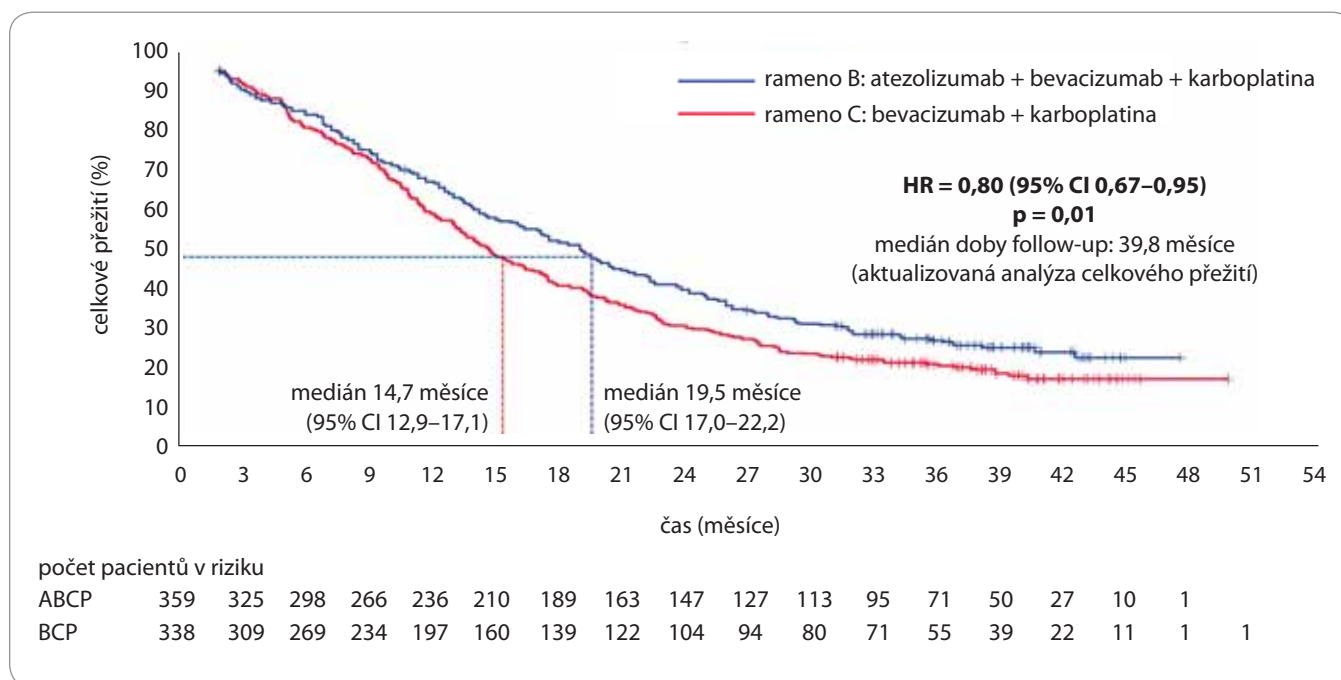
Primárním cílem bylo hodnocení OS, sekundárními cíli bylo PFS, ORR a hodnocení výsledku v závislosti na expresi PDL-1. V rámci první interim analýzy bylo prokázáno významné prodloužení OS u pacientů léčených imunoterapií (HR 0,69; 96,71% CI 0,55–0,87; $p = 0,0006$). U pacientů léčených imunoterapií bylo dosaženo mediánu OS 15,6 vs. 10,9 měsíce při chemoterapii (HR 0,66; 95% CI 0,55–0,80). Jednoletého OS dosáhlo 63 % pacientů léčených imu-

noterapií vs. 47 % léčených chemoterapií (graf 4). Bylo také zaznamenáno statisticky významné zlepšení PFS a ORR. Přínos byl konzistentní bez ohledu na histologický typ či expresi PD-L1 [53]. Bezpečnostní data nepřinesla nové informace, toxicita stupně 3/4 byla zaznamenána u 47 % pacientů léčených kombinovanou imunoterapií vs. 37 % pacientů léčených chemoterapií, imunoterapie je však spojena s rizikem imunitně podmíněné toxicity.

Atezolizumab

Studie OAK

Do studie OAK bylo zahrnuto 1 225 pacientů s metastatickým NSCLC, kteří již byli léčeni jednou či dvěma liniemi chemoterapie [54]. Pacienti byli rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě atezolizumabem v dávce 1 200 mg nebo chemoterapií docetaxelem. Primárním cílem bylo OS, nebyl povolen crossover, avšak 17 % pacientů léčených docetaxelem bylo po progresi léčeno imunoterapií. V rámci primární analýzy bylo u pacientů léčených atezolizumabem dosaženo mediánu OS 13,8 vs. 9,6 měsíce u docetaxelu (HR 0,73; 95% CI 0,62–0,87). Ačkoli mezi léčebnými rameny nebyl významný rozdíl ve smyslu PFS, u pacientů léčených atezolizumabem došlo k prodloužení me-



Graf 5. Celkové přežití ve studii IMpower150 (ABCP vs. BCP) [60].

ABCP – atezolizumab, bevacizumab, karboplatina a paklitaxel, BCP – bevacizumab, karboplatina a paklitaxel

diánu doby trvání odpovědi (mDOR) na 16,3 měsíce vs. 6,2 měsíce u docetaxelu. Účinnost atezolizumabu byla prokázána bez ohledu na expresi PD-L1. Na základě těchto dat byl atezolizumab schválen k léčbě pokročilého NSCLC po selhání chemoterapie [55]. Nebylo prokázáno zlepšení OS u pacientů s prokázanou mutací genu *EGFR* [54]. Přínos léčby atezolizumabem po chemoterapii byl potvrzen i v analýzách dlouhodobého celkového přežití [56]. Čtyřletého přežití dosáhlo 15,5 % (12,4–18,7) pacientů léčených atezolizumabem vs. 8,7 % (6,2–11,3) léčených chemoterapií [57].

Studie IMpower 110

Do studie fáze III IMpower 110 bylo zařazeno celkem 572 pacientů s neskvamózním i skvamózním metastatickým NSCLC s negativním *EGFR* či *ALK* s expresí PD-L1 ≥ 1 % podle skóre TC nebo IC [58]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě atezolizumabem v dávce 1 200 mg i. v. jednou za 3 týdny nebo chemoterapií s platinou podle histologie každé 3 týdny v počtu 4–6 cyklů. Primárním cílem bylo hodnocení OS podle exprese PD-L1 (TC3 nebo IC3, dále TC2/3 nebo IC2/3 a dále TC1/2/3 nebo IC1/2/3). Populace pro primární hod-

nocení účinnosti zahrnovala 554 pacientů s TC1/2/3 nebo IC1/2/3, z nichž 328 mělo expresi PD-L1 TC2/3 nebo IC2/3 a 205 TC3 nebo IC3. U podskupiny s vysokou expresí PD-L1 (TC3 nebo IC3) dosahoval medián OS 20,2 vs. 13,1 měsíce ve prospěch atezolizumabu (HR 0,595; $p = 0,0106$). ORR byla zaznamenána u 38,3 vs. 28,6 % nemocných. Bylo rovněž zaznamenáno prodloužení PFS s mediánem 8,1 měsíce (95% CI 6,8–11,0) vs. 5,0 měsíce (95% CI 4,2–5,7) ve prospěch atezolizumabu. V podskupinách TC1/2 nebo IC1/2 nebylo dosaženo signifikantního prodloužení OS.

Bezpečnostní profil léčby atezolizumabem v monoterapii je ve srovnání s chemoterapií příznivý. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–4 souvisejících s léčbou v rameni s atezolizumabem a v rameni s chemoterapií byl 60,5 vs. 85,2 % a výskyt nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby byl 6,3 vs. 16,3 % ve prospěch atezolizumabu [59].

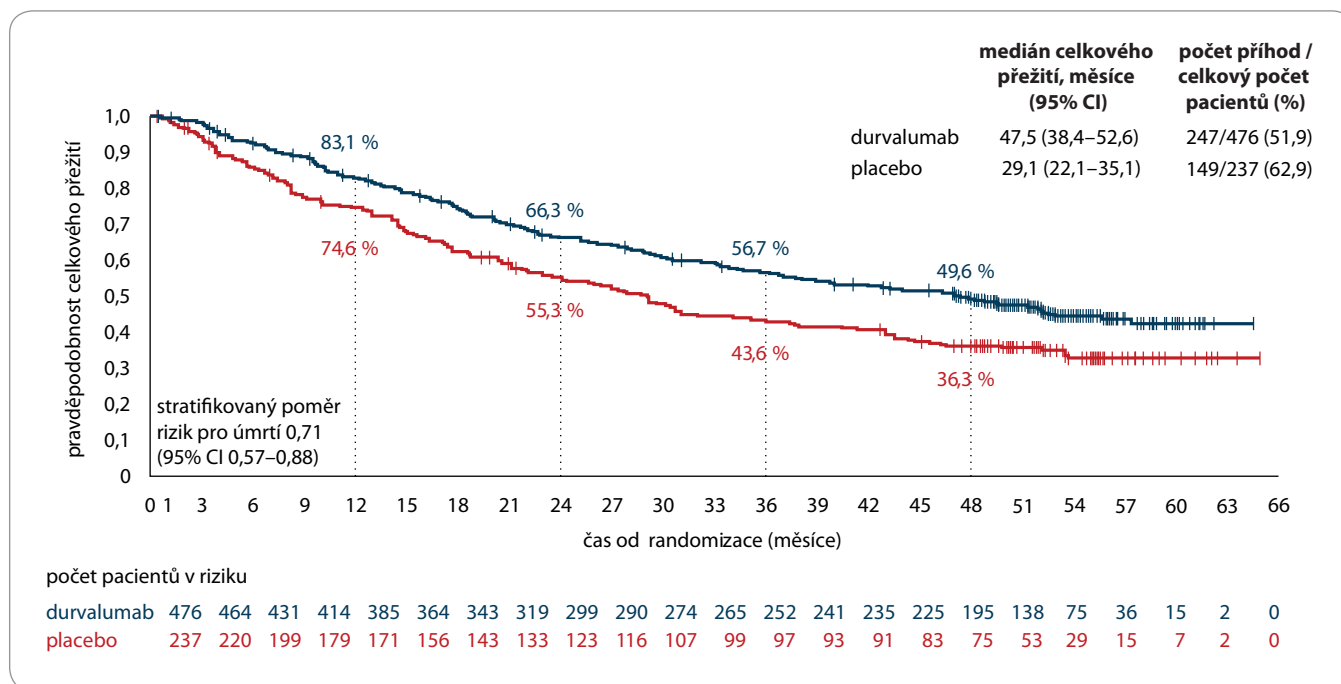
Studie IMpower 150

Ve studii fáze III IMpower 150 byl hodnocen přínos atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií u pacientů s dříve neléčeným neskvamózním NSCLC [60]. Bylo randomizováno

1 202 pacientů do tří léčebných ramen: atezolizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (ACP); bevacizumab v kombinaci karboplatina a paklitaxel (BCP); atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, karboplatinou a paklitaxelem (ABCP). Primárními sledovanými parametry ve studii byly OS a PFS u pacientů bez mutace/translokace *EGFR/ALK*, ale pacienti s pozitivní aberací *EGFR* či *ALK* byli po absolvování příslušné cílené léčby do studie zařazováni.

Medián OS byl delší v rameni ABCP ve srovnání s BCP, bylo dosaženo 19,5 vs. 14,7 měsíce (HR 0,78; 95% CI 0,64–0,96) (graf 5). Přínos v parametru OS nebyl zaznamenán v podskupině s negativním PD-L1 na nádorových a stromálních buňkách (TC0/IC0) [61]. Medián PFS byl delší v rameni ABCP ve srovnání s BCP (8,3 vs. 6,8 měsíce; HR 0,62; 95% CI 0,52–0,74; $p < 0,001$). Ve studii byla hodnocena účinnost u pacientů s jaterními metastázami, medián OS v rameni ABCP byl 13,3 měsíce vs. 8,9 měsíce v rameni bez atezolizumabu (HR 0,52; 95% CI 0,33–0,82); PFS vyšlo rovněž ve prospěch kombinace s atezolizumabem, medián PFS 8,2 vs. 5,4 měsíce (HR 0,41; 95% CI 0,26–0,62).

Léčba kombinací atezolizumab, bevacizumab a chemoterapie přinesla zlep-



Graf 6. Celkové přežití ve studii PACIFIC [68].

šení výsledků i u podskupiny pacientů s řídícími mutacemi. Do studie bylo také zařazeno 124 pacientů s mutací *EGFR* a 40 pacientů s translokací *ALK*, vždy po absolvování příslušné cílené léčby. V rameni ABCP ve srovnání s BCP bylo dosaženo mediánu PFS 9,7 vs. 4,1 měsíce (HR 0,59; 95% CI 0,37–0,94); medián OS nebyl v době analýzy dosažen vs. 17,5 měsíce (HR 0,54; 95% CI 0,29–1,03) [62].

Durvalumab

Studie MYSTIC

Studie fáze III MYSTIC hodnotila účinnost durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s anti-CTLA-4 protilátkou tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií [63]. Bylo randomizováno 1 118 pacientů s metastatickým EGFR a ALK negativním NSCLC k léčbě durvalumabem v dávce 20 mg/kg v intervalu 4 týdny, dále durvalumabem 20 mg/kg v kombinaci s tremelimumabem 1 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4–6 cyklů a k chemoterapii s platinou. Primárním cílem bylo OS u pacientů s TPS ≥ 25 %. Byl prokázán přínos durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií, výsledky však nebyly statisticky signifikantní. V roce 2019 byla

zveřejněna explorativní analýza zahrnující vliv následné léčby. Crossover nebyl ve studii povolen, avšak 96 (58,6 %) pacientů v rameni s chemoterapií absolvovalo následnou léčbu vč. imunoterapie. Po korekci dat bylo u durvalumabu prokázáno významné prodloužení přežití ve srovnání s chemoterapií (HR 0,66; 97,54% CI 0,49–0,90; $p = 0,002$) [64]. Další explorativní analýza zahrnovala vyšetření TMB v krvi pacientů a vliv na OS. Hodnoceno bylo 70 % zařazených pacientů, 40 % z nich mělo vysokou TMB, tj. ≥ 20 mut/Mb. U pacientů s vysokou TMB byl dosažen medián OS 16,5 měsíce při kombinované léčbě durvalumabem s tremelimumabem vs. 10,5 měsíce při léčbě chemoterapií. Při léčbě durvalumabem v monoterapii dosahovalo OS 11 měsíců. U pacientů s nízkou TMB činil medián OS 8,5 měsíce při léčbě durvalumabem s tremelimumabem, 12,2 měsíce při léčbě durvalumabem a 11,6 měsíce při chemoterapii [65].

Studie PACIFIC

Multicentrická, dvojité zaslepená studie fáze III PACIFIC hodnotila efekt konsolidační léčby durvalumabem po standardní konkomitantní chemoradioterapii (CRT) u pacientů s lokálně pokro-

čilým inoperabilním NSCLC klinického stadia 3 [66]. Zařazení pacienti absolvovali dva či více cyklů chemoterapie založené na platinovém derivátu konkomitantně s definitivní radioterapií v dávce 55–66 Gy. Do studie bylo zařazeno 713 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 ve prospěch imunoterapie. Pokud nedošlo k progresi onemocnění, byla v horizontu 1–42 dní po ukončení CRT zahájena konsolidační aplikace durvalumabu v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti v 2týdenním intervalu nebo placebo. Primární cíle představovaly medián OS a medián PFS. Součástí studie bylo hodnocení exprese PD-L1 v nádorové tkáni, stav exprese však neměl vliv na zařazení pacientů. První interim analýza prokázala prodloužení mediánu PFS 16,8 vs. 5,6 měsíce ve prospěch durvalumabu (HR 0,52; 95% CI 0,42–0,65; $p < 0,001$) a dále vyšší ORR ve skupině s durvalumabem vs. s placebem (28,4 vs. 16 %; $p < 0,001$). V této analýze byl významně prodloužen čas do druhé progresi nebo úmrtí ve skupině s durvalumabem (medián 28,3 vs. 17,1 měsíce) [67]. Durvalumab však zejména přinesl významné zlepšení OS [68]. V rámci 4letého sledování bylo dosaženo mediánu OS 47,5

vs. 29,1 měsíce ve prospěch durvalumabu (graf 6) [69]. Přínos durvalumabu byl zaznamenán bez ohledu na použitý režim chemoterapie, dávku radioterapie nebo dobu od radioterapie do randomizace. Lepších výsledků OS však dosahovali pacienti, u kterých byla léčba durvalumabem zahájena nejpozději 2 týdny od ukončení radioterapie [70]. Zlepšení sledovaných parametrů bylo zaznamenáno u všech podskupin vč. pacientů s nízkou expresí PD-L1 [71]. V roce 2018 pak byla prezentována post hoc analýza s cílem posouzení vlivu exprese PD-L1 na parametry PFS a OS. Ve skupině pacientů s TPS $\geq 1\%$ bylo dosaženo mediánu PFS 17,8 vs. 5,6 měsíce ve prospěch durvalumabu. U pacientů s TPS $< 1\%$ dosáhl medián PFS 10,7 vs. 5,6 měsíce ve prospěch durvalumabu (HR 0,73; 95% CI 0,48–1,1). V parametru OS byl významně lepší výsledek u pacientů s TPS $\geq 1\%$ (HR 0,68; 95% CI 0,53–0,87) ve srovnání s TPS $< 1\%$ (HR 1,36; 95% CI 0,79–2,34) [72]. Studie PACIFIC byla primárně definována pro léčbu pacientů bez ohledu na expresi PD-L1, u 37 % pacientů nebyla míra exprese známa. V rámci Evropy však byla schválena indikace konsolidační imunoterapie durvalumabem pro pacienty s expresí PD-L1 TPS $\geq 1\%$ [73].

Závěr

Na základě dat z klinických studií se stala imunoterapie standardní součástí léčby NSCLC. Je snaha o nalezení vhodných strategií kombinované léčby, která by zvýšila léčebnou odpověď. Pokračují snahy o identifikaci a validaci prediktivních biomarkerů léčebného efektu. Imunoterapie přinesla nové spektrum nežádoucích účinků, které jsou imunitně podmíněné, a je nutné jejich včasné odhazení a zahájení léčby.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. European Society for Medical Oncology. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1>
3. Bilek O, Bohovicová L, Demlová R et al. Non-small cell lung cancer – from immunobiology to immunotherapy. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 4): 78–87.

4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. *Nature* 2013; 499(7457): 214–218. doi: 10.1038/nature12213.
5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.
6. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (IMRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36(9): 850–858. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644.
7. Haanen JB A. G, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv264–iv266. doi: 10.1093/annonc/ndy162.
8. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008; 224: 166–182. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x.
9. Yearley JH, Gibson C, Yu N et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(12): 3158–3167. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761.
10. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *The Oncologist* 2008; 13(54): 2–9.
11. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA et al. PD-L1 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC pathology committee. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4): 499–519. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.107.
12. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
13. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500(7463): 415–421. doi: 10.1038/nature12477.
14. Ma X, Zhang Y, Wang S et al. Predictive value of tumor mutation burden (TMB) with targeted next-generation sequencing in immunotherapy inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Cancer* 2021; 12(2): 584–594. doi: 10.7150/jca.48105.
15. Prelaj A, Tay R, Ferrara R et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2019; 106: 144–159. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.002.
16. Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Updat* 2019; 46: 100644. doi: 10.1016/j.drup.2019.100644.
17. Manegold C, Dingemans A-M, Gray JE et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2017; 12(2): 194–207. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.003.
18. Chen DS, Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy. *The Cancer Journal* 2018; 24(4): 193–204. doi: 10.1097/PP0.0000000000000327.
19. Singhi EK, Horn L, Sequist LV et al. Advanced non-small cell lung cancer: sequencing agents in the EGFR-mutated/ALK-rearranged populations. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2019; (39): e187–e197. doi: 10.1200/EDBK_237821.
20. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(4): 256–265. doi: 10.1093/jnci/djs629.
21. Golden EB, Pellicciotta I, Demaria S et al. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. *Front Oncol* 2012; 2: 88. doi: 10.3389/fonc.2012.00088.
22. Demaria S, Ng B, Devitt ML et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.

23. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 895–903. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30380-7.
24. Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell* 2020; 37(4): 443–455. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017.
25. Marchetti P, Botticelli A, Ascierto AP et al. Agnostic evaluation of ipilimumab and nivolumab association: a metaanalysis. *J Tran Med* 2020; 18(1): 1–7.
26. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38(1): 255. doi: 10.1186/s13046-019-1259-z.
27. Passaro A, Attili I, de Marinis F. CheckMate 9LA: broadening treatment options for patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 157–159. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30701-4.
28. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *JCO* 2020; 38 (15_suppl): 9503–9503. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9503.
29. Passiglia F, Reale ML, Cetoretta V et al. Immune-Checkpoint Inhibitors Combinations in Metastatic NSCLC: New Options on the Horizon? *Immunotargets Ther* 2021; 10: 9–26. doi: 10.2147/ITT.S253581.
30. Herbst RS, Baas P, Kim D-W et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
31. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro. *Ann Oncol* 2018; 29: x42–x43. doi: 10.1093/annonc/mdy511.003.
32. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study. *JCO* 2020; 38(14): 1580–1590. doi: 10.1200/JCO.19.02446.
33. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
34. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-year survival update: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(10): S243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.483.
35. Keytruda SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf.
36. Mariamizde E, Mezquita L. ESMO20 YO for YO: highlights on metastatic NSCLC-Keynote 024 update. [online]. Available from: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(20\)32887-8/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(20)32887-8/fulltext).
37. Mok TS, Wu Y-L, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183): 1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
38. Morgensztern D. KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1–49. *J Thorac Dis* 2019; 11 (Suppl 15): S1963–S1965. doi: 10.21037/jtd.2019.07.80.
39. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-

- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
40. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(14): 1505–1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136.
41. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2040–2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
42. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 2020; 15(10): 1657–1669. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015.
43. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015; 373(17): 1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
44. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
45. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *JCO* 2016; 34 (15_suppl): 9025–9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
46. Opdivo SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivoepar-product-information_cs.pdf.
47. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(7): 723–733. doi:10.1200/JCO.20.01605.
48. Paz-Ares L, Brahmer J, Hellmann MD et al. CheckMate 227: a randomized, open-label phase 3 trial of nivolumab, nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2017; 28: ii50–ii51. doi: 10.1093/annonc/mdx091.064.
49. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
50. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2020–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
51. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: three-year update from CheckMate 227 Part 1. *JCO* 2020; 38 (15_suppl): 9500–9500. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9500.
52. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *JCO* 2020; 38 (15_suppl): 9501–9501. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501.
53. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
54. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2017; 389(10066): 255–265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
55. Tecentriq SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf.
56. von Pawel J, Bordon R, Satouchi M et al. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer* 2019; 107: 124–132. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.020.
57. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S et al. Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials. *J Thorac Oncol* 2021; 16(1): 140–150. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.022.
58. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1328–1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
59. Jassem J, Herbst RS, de Marinis F et al. IMpower110: Clinical safety in a phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy (mono) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 2020; 38 (15_suppl): e21623–e21623. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21623.
60. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
61. Socinski MA, Mok TS, Nishio M et al. Abstract CT216: IMpower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. *Cancer Res* 2020; 80 (16_Suppl): CT216–CT216. doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-CT216.
62. Reck M, Mok TSK, Nishio M et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(5): 387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
63. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 661–674. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237.
64. First-line durvalumab improves survival compared to chemotherapy in metastatic NSCLC. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/oncology-news/First-line-Durvalumab-Improves-Survival-Compared-to-Chemotherapy-in-Metastatic-NSCLC>.
65. Peters S, Cho BC, Reinmuth N et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. [abstract]. *Cancer Res* 2019; 79 (13 Suppl): CT074–CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT074.
66. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 863–870. doi: 10.1093/annonc/mdy474.
67. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
68. Gray JE, Villegas A, Daniel D et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 288–293. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.002.
69. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T et al. LBA49 durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol* 2020; 31: S1178–S1179. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2281.
70. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
71. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S et al. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl_8): viii488–viii492. doi: 10.1093/annonc/mdy291.
72. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
73. Imfinzi SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_cs.pdf.

STANDARD

LÉČBY 1L ALK+ NSCLC¹

medián PFS
34,8 MĚSÍCŮ²
1L

HRAZENO 1L
ALK+ NSCLC³
HRAZENO CF*

ALECTINIB JE HRAZEN

- 1) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic v první linii léčby
- 2) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, kteří již byli léčeni krizotinibem.

Pro obě indikace platí:

- U pacientů je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK).
- Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu (PS) 0–2 dle ECOG.
- Terapie je hrazena do progrese onemocnění.³

ALECENSA[®]
alectinib 150 mg capsules

Zkrácená informace o přípravku • **ALECENSA 150 mg tvrdé tobolky**. **Účinná látka:** alectinibum. **Indikace:** Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii: 1) jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK); 2) k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním, pokročilým NSCLC po předchozí léčbě krizotinibem. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby musí být stanoven ALK pozitivní status. Doporučená dávka přípravku Alecensa je 600 mg (čtyři 150 mg tobolky) podaná dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 1200 mg). **Pacienti se vstupní těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) mají dostávat úvodní dávku 450 mg dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 900 mg).** S léčbou přípravkem Alecensa se má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do nepříjemné toxicity. Přípravek Alecensa se užívá perorálně. Tvrdé tobolky přípravku Alecensa mají být polykány celé a nesmí se otvírat nebo rozpouštět a musí se užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na alectinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V klinických studiích s přípravkem Alecensa byly hlášeny případy ILD/pneumonitidy, hepatotoxicity, myalgie, elevace hladiny kreatinfosfatázy (CPK), bradykardie, *gastrointestinální perforace a fotosenzitivita. Pacienti mají být sledováni z důvodu plicních symptomů, které svědčí pro pneumonitidu. Podávání přípravku Alecensa má být ihned přerušeno u pacientů, kterým bylo diagnostikováno ILD/pneumonitida a má být trvale ukončeno, pokud nejsou zjištěny žádné další potenciální příčiny ILD/pneumonitidy. Jaterní funkce včetně hladin ALT, AST a celkového bilirubinu mají být monitorovány při zahájení a poté v průběhu prvních tří měsíců léčby po 2 týdnech s následným monitorováním po 3 měsících s častějším testováním u pacientů, u nichž dojde ke zvýšení hladin aminotransferáz a bilirubinu. Srdeční frekvence a krevní tlak mají být monitorovány dle klinické indikace. *Pacienti mají být informováni ohledně známek a symptomů gastrointestinálních perforací a poučeni, aby urychleně kontaktovali lékaře v případě jejich výskytu. U pacientů, u kterých se objeví gastrointestinální perforace, má být zvaženo ukončení podávání alectinibu. **Klinicky významné interakce:** Na základě údajů in vitro je CYP3A4 primárním enzymem zprostředkovávajícím metabolismus alectinibu i jeho hlavního účinného metabolitu M4. U pacientů souběžně užívajících silné indukce/inhibitory CYP3A4 se doporučuje odpovídající sledování. Alectinib a M4 mohou potenciálně zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů P-glykoproteinu, doporučuje se proto přiměřené monitorování. Nelze zcela vyloučit riziko indukce CYP2B6 a PXR regulovaných enzymů kromě CYP3A4. Účinnost souběžného podání antikoncepčních tablet může být snížena. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zácpa, edém, myalgie (včetně myalgie a muskuloskeletální bolesti), nauzea, průjem, anémie, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, vyrážka, fotosenzitivita a poruchy zraku. **Závažné nežádoucí účinky:** hepatotoxicita, zvýšená hladina CPK, ILD/pneumonitida a akutní poškození ledvin. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že je nezbytné předjet těhotenství při léčbě přípravkem Alecensa. Pacientky ve fertilním věku, kterým je podáván přípravek Alecensa, musí užívat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alecensa. Pacientky, které otěhotní v průběhu léčby přípravkem Alecensa nebo během 3 měsíců po poslední dávce přípravku Alecensa, musí informovat svého lékaře a mají být poučeny o možném poškození plodu. V průběhu užívání přípravku Alecensa mají být matky upozorněny, aby nekojily. **Dostupná léčivá forma:** Tvrdé tobolky. **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/16/1169/001, EU/1/16/1169/002. **Datum poslední revize:** 03/04/2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci pro první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy a * u dospělých pacientů s ALK+ pokročilým NSCLC po předchozí léčbě krizotinibem. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlásit-nejzavaznejsi-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku ALECENSA, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; datum přístupu 13. 9. 2019. 2. Camidge, D.R., Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol. 2018. 36, suppl: abstr 9043. 3. Rozhodnutí SUKL ze dne 31. 3. 2020, č. j. suk182253/2020. NPM 6. 4. 2020.

*CF, crizotinib failure: pacienti, kteří již byli léčeni krizotinibem.

Roche s.r.o.
Futurama Business Park Bld F
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

MAZ0400001065



Pokroky v léčbě malobuněčného karcinomu plic

Advances in the therapy of small cell lung cancer

Vrána D.

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice AGEL Nový Jičín a.s.

Souhrn

Malobuněčný karcinom plic bohužel stále ve většině případů představuje infaustní onemocnění. I přes rychlý progres na poli klinické a radiční onkologie zaznamenala léčba malobuněčného karcinomu plic za posledních 30 let pouze minimální posun. Profylaktické ozáření mozku a ozáření primárního plicního tumoru dle studie CREST zlepšilo medián přežití o jednotky měsíců. Až do příchodu imunoterapie systémová léčba bohužel nezaznamenala větší úspěch, a to vč. cílené terapie. Imunoterapie změnila zásadně výsledky léčby celé řady malignit, vč. malobuněčného karcinomu plic. Studie s atezolizumabem či durvalumabem prodloužily medián celkového přežití o > 2 měsíce bez zásadního zvýšení toxicity léčby a zlepšily kvalitu života pacientů. Atezolizumab či durvalumab v kombinaci s chemoterapií představují jednoznačně nový standard léčby malobuněčného karcinomu plic.

Klíčová slova

karcinom plic – imunoterapie – chemoterapie

Summary

Small cell lung cancer represents a disease with poor prognosis. Despite rapid progress in the fields of medical or radiation oncology, the treatment strategy of the small cell lung cancer has remained almost unchanged for over the last 30 years. Prophylactic cranial irradiation and irradiation of the primary lung tumor according to CREST clinical trial improved the median overall survival in months. Until the launch on immunotherapy, the systemic treatment didn't make significant progress, unfortunately including targeted therapy. Immunotherapy significantly changed the treatment outcomes of the several tumor types and finally even the prognosis of small cell lung cancer. Clinical trials with atezolizumab and durvalumab have further moved forward the median overall survival by more than 2 months without significant increase in the treatment toxicity and worsening of the patient's quality of life. In the combination with chemotherapy, atezolizumab and durvalumab represents a new gold standard in the treatment of small cell lung cancer.

Key words

lung cancer – immunotherapy – chemotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

Komplexní onkologické centrum,
Nemocnice AGEL Nový Jičín a.s.

Purkyňova 2138/16

741 01 Nový Jičín

e-mail: david.vrana@nnj.agel.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S66

Úvod

Malobuněčný karcinom plic (small cell lung cancer – SCLC) tvoří přibližně 20 % všech plicních karcinomů. Charakteristickým rysem SCLC je rychlý růst nádorové populace a časný vznik vzdálených metastáz, což zdůrazňuje zásadní význam systémové terapie v léčebném algoritmu. Přes prudký rozvoj klinické i radiační onkologie v posledních letech léčba SCLC zaznamenala až do příchodu imunoterapie pouze minimální posun. Všeobecně jsou stadia SCLC stále klasifikována do dvou skupin, a to LD – limited disease (cca 30 % pacientů) – a ED – extensive disease (70 % pacientů). Existuje řada definic těchto dvou podskupin malobuněčného karcinomu plic, nicméně obvykle je za LD považováno stadium onemocnění, které je možno bezpečně pojmut do ozařovaného pole. Pro staging SCLC je v současné době stále více používána klasická TNM klasifikace (dle 8. vydání této klasifikace by měla být používána). Nicméně pro účely této práce se budu stále pro zjednodušení držet starší klasifikace. Za standardní léčebný algoritmus LD onemocnění je považována primárně potenciálně kurativní chemoradioterapie s profylaktickým ozařením mozku (prophylactic cranial irradiation – PCI) jako prevence možného mikroskopického metastatického postižení mozku. Obvyklým léčebným režimem je kombinace platinového derivátu s etoposidem. Dávka radioterapie se pohybuje v rozmezí 60–66 Gy, kdy je ozařován primární plicní tumor a makroskopicky postižené lymfatické uzliny. Většina těchto nemocných bohužel zrecidivuje a paliativní chemoterapie tak donedávna představovala jedinou léčebnou modalitu. V případě pokročilého onemocnění ED je standardem léčby chemoterapie na bázi platiny, obvykle v kombinaci s etoposidem. Tento chemoterapeutický režim byl standardem léčby > 30 let bez větší modifikace. Jistým posunem v léčbě tohoto stadia onemocnění byla studie CREST (Chest Radiotherapy Extensive-Stage Trial) [1]. Tato studie prokázala zlepšení přežití pacientů s ED-SCLC, kteří po chemoterapii dosáhli odpovědi onemocnění a u nichž současně bylo reziduum primárního nádoru ozařeno dávkou 30 Gy v 10 frak-

cích. Tato studie prokázala 10% zvýšení přežití ve 2 letech v případě, že u pacienta bylo ozařeno jak reziduum primárního nádoru, tak profylakticky mozek. PCI představuje další částečný posun v léčbě SCLC s ohledem na vysokou prevalenci metastatického mozkového postižení u tohoto onemocnění. Metaanalýza proběhlých studií prokázala nejen očekávané snížení rizika výskytu mozkových metastáz, ale současně také asi 5% zvýšení šance na přežití ve 3 letech [2]. PCI v případě ED nemá jednoznačná data, nicméně je možné jej doporučit při dobré odpovědi nádoru po chemoterapii. Indikace chemoterapie v případě recidivy závisí na době, která uplynula od poslední platinové chemoterapie. Obecně lze říci, že v případě progresu na platinové chemoterapii či do 3 měsíců od jejího ukončení je onemocnění považováno za platina rezistentní a je vhodné nahradit léčbu chemoterapeutickým režimem bez použití platiny. V případě recidivy po uplynutí 3 měsíců je možné vrátit se k původnímu chemoterapeutickému režimu s přihlédnutím k toleranci předchozí chemoterapie. U platina rezistentního onemocnění přichází v úvahu léčba na bázi taxanů, irinotekanu či doxorubicinu. Na co není možné zapomenout v případě paliativní léčby SCLC, je určitě podpůrná léčba (terapie bolesti, nutrice, kostní nádorová nemoc, terapie dušnosti – obstrukce dýchacích cest, hemoptýzy atd.), jejíž podrobnější rozbor přesahuje rámec této publikace.

Malobuněčný karcinom plic představuje onemocnění s obecně špatnou prognózou a teprve imunoterapie přinesla po asi 30 letech větší posun v systémové léčbě tohoto onemocnění a zlepšila prognózu pacientů s ED-SCLC.

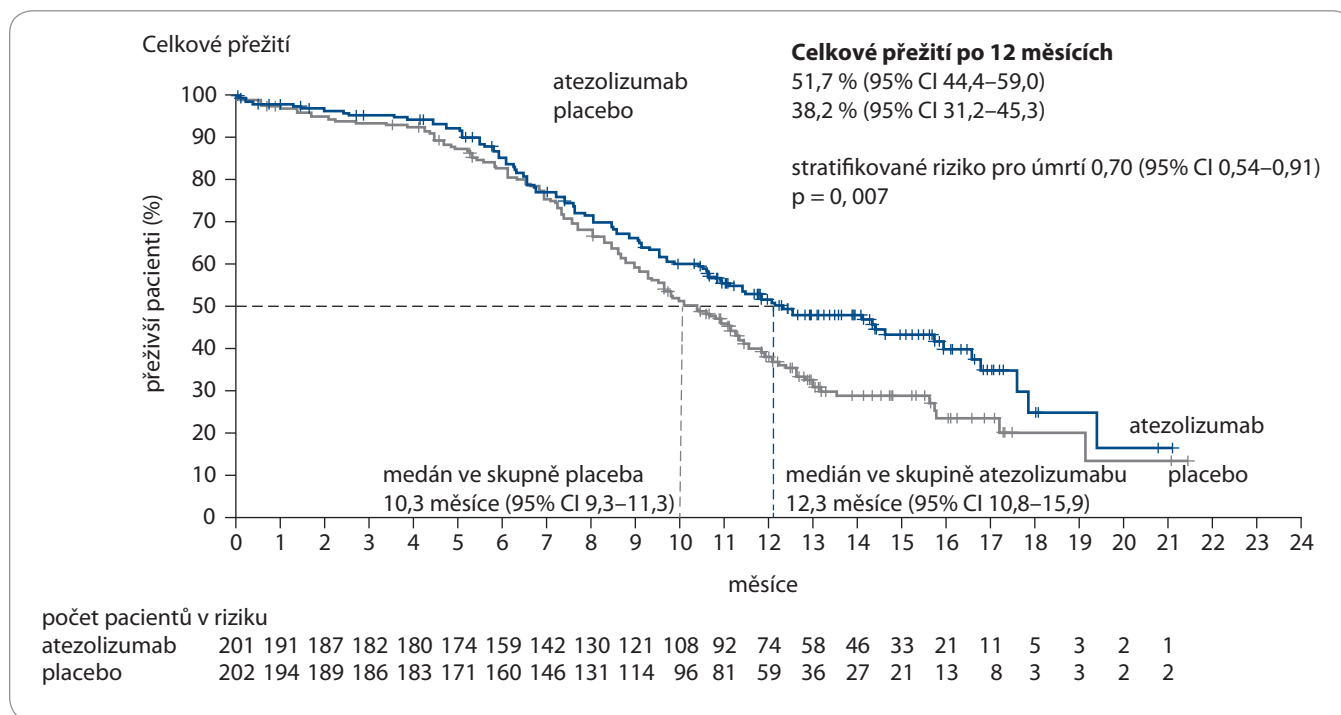
Atezolizumab u malobuněčného karcinomu plic

První molekulou v rámci imunoterapie, která prokázala svůj benefit u ED-SCLC, byl atezolizumab. Atezolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti ligandu programované buněčné smrti (PD-L1), která je indikována k léčbě triple negativního karcinomu prsu, karcinomu plic, uroteliálního a hepatocelulárního karcinomu. Úhradu z veřejného zdravotního pojištění má v tuto chvíli

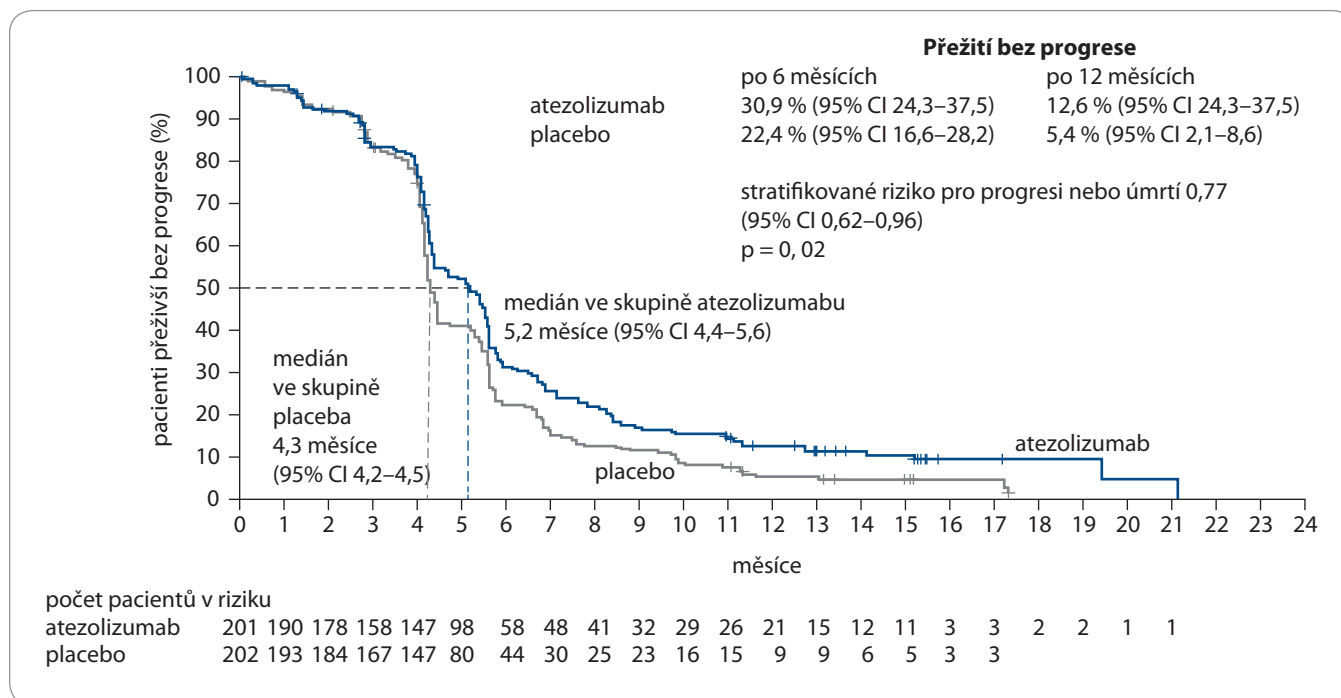
pouze v indikaci nemalobuněčného karcinomu plic u pacientů předléčených chemoterapií, po vyloučení specifických farmakologicky ovlivnitelných mutací. Studií, která hodnotila atezolizumab v 1. linii léčby ED-SCLC, byla studie fáze III IMpower133. Tato studie měla jednoduchý design, jelikož do ní byli zařazeni nepředléčení pacienti s ED-SCLC, kteří byli v obou ramenech léčeni kombinací karboplatiny (AUC 5 D1) s etoposidem (100 mg/m² 1–3× denně) každé 3 týdny, a to celkem 4 cykly. V experimentálním rameni byl podáván současně atezolizumab (1 200 mg 1× denně) společně s chemoterapií a následně po 4 cyklech jako udržovací monoterapie do progresu či toxicity onemocnění. Primárním cílem studie bylo hodnocení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a celkového přežití (overall survival – OS). Studie prokázala jednoznačný benefit atezolizumabu v 1. linii paliativní léčby SCLC s prodloužením mediánu přežití pacientů o 2 měsíce a redukcí rizika smrti o 30 % (10,3 měsíce v rameni se samostatnou chemoterapií a 12,3 měsíce v rameni s atezolizumabem, HR 0,70; 95% CI 0,54–0,91; p = 0,007), viz graf 1. Medián PFS byl v experimentálním rameni prodloužen ze 4,3 na 5,2 měsíce (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,96; p = 0,02), viz graf 2 [3]. Studie tak zařadila atezolizumab do léčebného portfolia malobuněčného karcinomu plic. Na letošním kongresu Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) byla prezentována aktualizovaná data, kdy přežití v 18 měsících bylo 34 % v rameni s atezolizumabem a 21 % v kontrolním rameni a odhad přežití ve 24 měsících byl 22 vs. 16,8 % při mediánu sledování 22,9 měsíce. Současně však explorativní analýza nepotvrdila prediktivní hodnotu mutační nálože ani exprese PD-L1 [4].

Durvalumab u malobuněčného karcinomu plic

Podobně designovanou studií s ED-SCLC byla studie fáze III CASPIAN s durvalumabem. Tato studie randomizovala pacienty s ED-SCLC do tří ramen, a to durvalumab v kombinaci s chemoterapií, durvalumab a tremelimumab v kombinaci s chemoterapií a kontrolní rameno se samostatnou chemoterapií.



Graf 1. Celkové přežití pacientů ve studii IMpower 133.

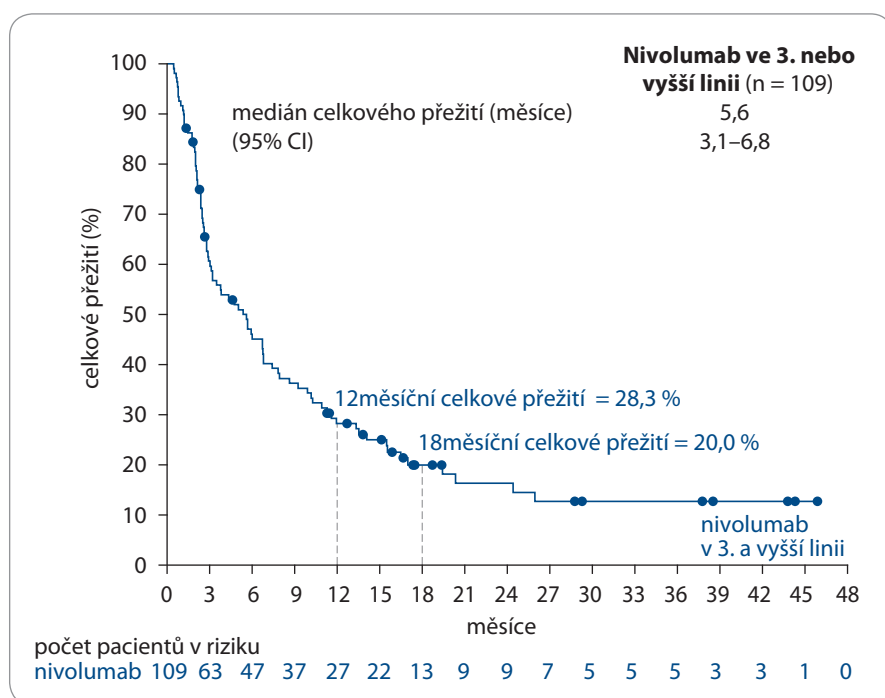


Graf 2. Dobrá přežití bez progresse ve studii IMpower 133.

Nemocným byla podána léčba imuno-terapií a chemoterapií na bázi platiny (cisplatina nebo karboplatina) a etoposidu ve 4 cyklech (v rameni se samostatnou chemoterapií až do 6 cyklů), chemoterapie na bázi platiny (cisplatina nebo

karboplatina) a etoposidu a současně v dalších třech ramenech, a to s durvalumabem, durvalumabem a tremelimumabem a samostatnou chemoterapií. Primárním cílem studie bylo OS. Pacienti následně pokračovali v udržovací léčbě

durvalumabem. V případě srovnání ramene samostatné chemoterapie a kombinace chemoterapie s durvalumabem byl prokázán jednoznačný benefit v rameni s durvalumabem. Studie prokázala prodloužení OS o > 2 měsíce (13 vs.



Graf 3. Celkové přežití pacientů ve 3. nebo vyšší linii léčby nivolumabem.

10,3 měsíce; HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91; $p = 0,0047$). Procento pacientů přeživších v 18 měsících bylo 34 % v rameni s durvalumabem a 25 % v rameni se samostatnou chemoterapií. Toxicita z jakékoliv příčiny G3 a G4 byla srovnatelná v obou ramenech, a to 62 %. Durvalumab se tak po atezolizumabu stal další možností paliativní léčby v 1. linii ED-SCLC [5].

Další molekuly Pembrolizumab

Další molekulou ze spektra imunoterapie, která byla testována, byl pembrolizumab, a to ve studii fáze III – KEYNOTE-604. Tato studie randomizovala pacienty s ED-SCLC opět do dvou ramen, vždy s chemoterapií na bázi platiny a etoposidu (4 cykly) a v aktivním rameni s pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny až do 35 cyklů anebo ramene s placebem. Ve studii sice došlo k prodloužení PFS (HR 0,75; 95% CI 0,61–0,91; $p = 0,0023$), PFS ve 12 měsících bylo 13,6 % v rameni s pembrolizumabem a 3,1 % v rameni s placebem, nicméně tato studie nesplnila primární cíle – parametr OS nesplnil požadovanou hladinu významnosti (HR 0,80; 95% CI 0,64–0,98; $p = 0,0164$). Přežití ve 2 letech

bylo 22,5 % v rameni s pembrolizumabem a 11,2 % v rameni s placebem [6].

Nivolumab

Studie CheckMate 032 hodnotila efektivitu nivolumabu či kombinace nivolumabu a ipilimumabu u rekurentního SCLC. V rameni pacientů léčených ve 3. či vyšší linii monoterapií nivolumabem (3 mg/kg 1× za 2 týdny) byla pozorována objektivní odpověď (objective response rate – ORR) u 11,9 % pacientů s mediánem trvání léčebné odpovědi 17,9 měsíce. Celkové přežití ve 12 a 18 měsících bylo 28,3 % a 20,0 % (graf 3). Na základě studie CheckMate 032 získal nivolumab registraci pro tuto indikaci v USA [7,8] již v roce 2018. Nicméně studie, která měla potvrdit slibné výsledky výše uvedené studie, bohužel benefit nivolumabu neprokázala (CheckMate 331) [9]. Nivolumab tak podobně jako pembrolizumab v tuto chvíli nesplnil očekávání.

Diskuze

Imunoterapie zásadním způsobem zasáhla do léčby celé řady malignit a mění tak prognózu pacientů s onkologickým onemocněním. V tuto chvíli je imunoterapie samostatně či v kombinaci s chemoterapií standardem léčby u lokálně

pokročilého či generalizovaného nemalobuněčného karcinomu plic a ED-SCLC.

Na základě výsledků studie IMpower133 a Caspian je v současné době v ČR registrován atezolizumab a durvalumab pro léčbu pacientů s ED-SCLC v 1. linii v kombinaci s platinou (cisplatinou či karboplatinou) a etoposidem. Úhrada ze zdravotního pojištění pro obě molekuly v tuto chvíli bohužel chybí [10,11]. S ohledem na výsledky studií je však nanejvýš vhodné umožnit pacientům léčbu alespoň v rámci paragrafu 16.

Imunoterapie ve vyšších liniích paliativní léčby SCLC není v ČR v současné době registrována. Nivolumab, event. pembrolizumab zůstávají dle National Comprehensive Cancer Network jako terapeutická možnost ve vyšších liniích léčby, nicméně nepatří mezi preferované režimy.

Zcela nedeřešenou otázkou zůstává možnost kombinace radioterapie s imunoterapií ve smyslu možnosti indukce abскопálního efektu a samozřejmě prediktivní faktory účinnosti imunoterapie u SCLC.

Malobuněčný karcinom plic představuje stále onemocnění s neuspokojivou prognózou, kdy i zdánlivě malé prodloužení přežití v řádu jednotek měsíců představuje velký krok kupředu.

Závěr

S ohledem na výše uvedená data představuje kombinace atezolizumabu či durvalumabu s chemoterapií na bázi platiny a etoposidu a následně udržovací léčba imunoterapií nový léčebný standard 1. linie paliativní léčby ED-SCLC.

Literatura

1. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9962): 36–42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61085-0. Erratum in: *Lancet* 2015; 385(9962): 28.
2. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476–484. doi: 10.1056/NEJM199908123410703.
3. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
4. Liu SV, Horn L, Mok T et al. 1781MO – IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. [online]. Available from: [https://www.annalsof-oncology.org/article/S0959-7534\(20\)41539-X/fulltext](https://www.annalsof-oncology.org/article/S0959-7534(20)41539-X/fulltext).

5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1929–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
6. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(21): 2369–2379. doi: 10.1200/JCO.20.00793.
7. Ready N, Farago AF, de Braud F et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019; 14(2): 237–244. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.003.
8. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7): 883–895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. Erratum in: *Lancet Oncol* 2016; 17(7): e270. Erratum in: *Lancet Oncol* 2019; 20(2): e70.
9. Dennis M. BMS pulls small-cell lung cancer indication for Opdivo in US. [online]. Available from: <https://www.firstwordpharma.com/node/1787379?al=3a2ed4-70d11795b45b993bf2c50c85b591eb52%5E%7C%5EMTExMTE4NA%3D%3D%5E%7C%5ENQ%3D%3D&cp1=bmV3c2xldHRlcl9yZWdpb25faWQ9dG9wX25ld3M=>.
10. SPC Imfinzi. [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf
11. SPC Tecentriq. [online]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf.
12. Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 310–317. doi: 10.1016/j.jannonc.2019.10.021.

Budoucnost léčby karcinomu plic

Future of lung cancer treatment

Petruželka L., Špaček J., Křížová Ľ.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN a ÚVN Praha

Souhrn

Evoluce léčby plicních karcinomů je příkladem nového směřování klinické onkologie. Genomicky řízená terčová léčba nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) se při postupné identifikaci nových cílových struktur a se souběžným vývojem inovativních léků velmi rychle rozvíjí a je velkým příslibem do budoucnosti. Historický vývoj systémové léčby nemalobuněčných karcinomů plic je modelovým příkladem cesty k precizní léčbě. Inovace léčebných postupů vedla k odklonu od (necílené) cytostatické léčby k (cílené) terčové léčbě a imunoterapii. Terčová léčba a imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (checkpoint inhibitory) vedly potom k průlomovému prodloužení doby přežití u pacientů s pokročilými stadii NSCLC. Dle recentního doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii je také z tohoto důvodu NSCLC jednou z diagnóz, kde by se vyšetření pomocí panelu sekvenování nové generace mělo standardně provádět.

Klíčová slova

precizní medicína – personalizovaná medicína – tumor-agnostická léčba – sekvenování nové generace – checkpoint inhibitory – terčová léčba

Summary

The evolution of lung cancer treatment is an example of new perspectives in clinical oncology. Genomically determined targeted therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) is developing very rapidly with the gradual identification of new target structures and the concomitant development of innovative drugs are a great promise for the future. The historical development of systemic treatment of NSCLC is a model example of the path to accurate (precise) treatment. The innovation of the treatment has led to the shift from (non-targeted) cytostatic treatment to targeted therapy and immunotherapy. The targeted treatment and immunotherapy with checkpoint inhibitors have led to breakthrough prolongation of survival in patients with advanced NSCLC. According to a recent European Society for Medical Oncology (ESMO) recommendation, NSCLC is therefore one of the diagnoses where an examination using the next-generation sequencing panel should be performed as a standard.

Key words

precision medicine – personalized medicine – agnostic tumor therapy – next-generation sequencing – checkpoint inhibitors – targeted therapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Práce byla realizována za podpory grantové agentury MZ ČR pod grantovým číslem VES NV19-03-00179.

This work was supported by the Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. VES NV19-03-00179.



prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSC.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
a ÚVN Praha
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: lubos.petruzelka@vfn.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S71

Úvod

Cesta k ukončení stagnace léčby pokročilých solidních nádorů spočívá v klinické aplikaci principů personalizované a precizní medicíny. Budoucností onkologické léčby je genomicky řízená precizní medicína přizpůsobená klinické charakteristice nemocného (personalizovaná medicína). Je to cesta, jak nalézt vhodné nemocné s nejlepší odpovědí na léčbu a minimalizovat nežádoucí účinky [1]. Evoluce léčby plicních karcinomů je příkladem nového směřování onkologie. V léčbě karcinomů plic

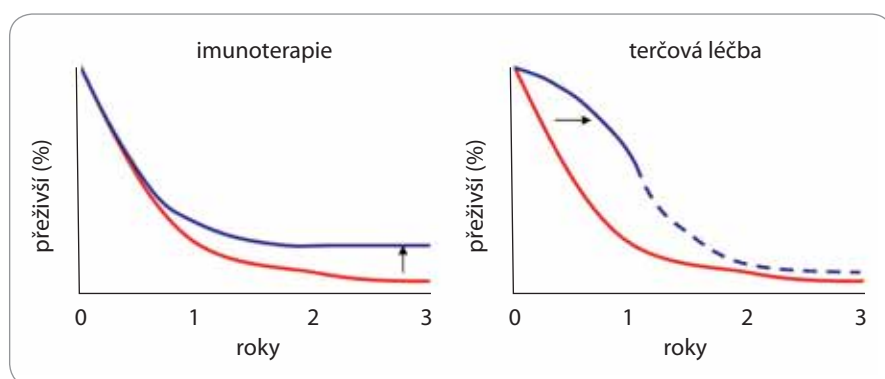
došlo v poslední dekádě ke dvěma klíčovým změnám léčebného paradigmatu. Inovace léčebných postupů vedla k odklonu od necílené (cytostatické) léčby k cílené (terčové) léčbě a k imunoterapii. Terčová léčba a imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (checkpoint inhibitory) vedly k průlomovému prodloužení doby přežití pacientů s pokročilými stadii nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Významné prodloužení doby bez progresu onemocnění a celkové doby přežití pokročilého onemoc-

nění je při využití všech možností inovativní léčby možno dosáhnout u 25–30 % nemocných.

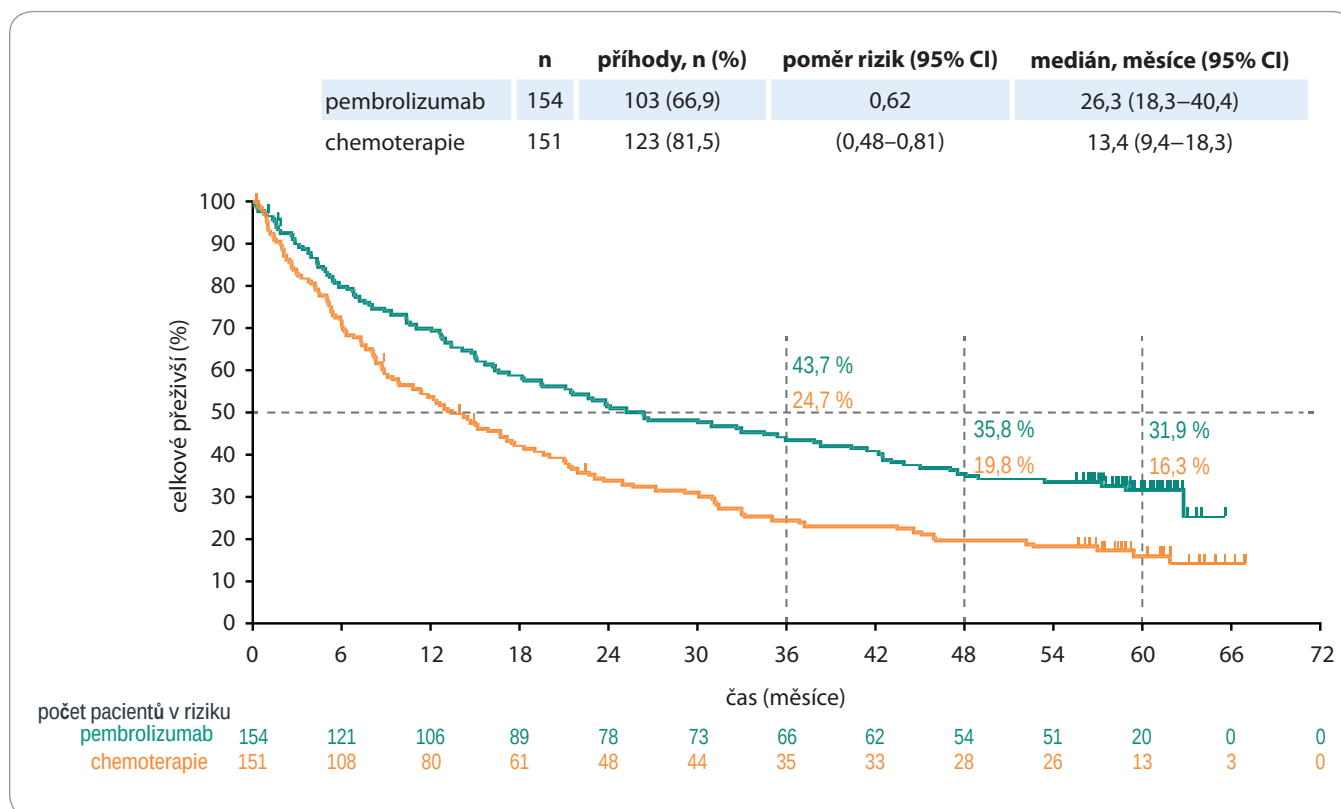
Klinická aplikace blokátorů kontrolních bodů imunitní reakce (immune checkpoint blockade) odstartovala novou éru cílené protinádorové imunoterapie, modality umožňující dosáhnout plateau křivky přežití (graf 1).

Dlouhodobé výsledky léčby monoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce u hyperexpresorů ligandu proteinu programované buněčné smrti 1 (programmed cell death ligand 1 – PD-L1) s 5letým přežitím 31,9 % byly v minulosti nepředstavitelné a jsou vzkazem do budoucnosti (graf 2) [2].

Imunoterapii nelze řadit mezi paliativní modality ani v léčbě pokročilých stadií onemocnění. Precizní výběr cílené imunoterapie poskytuje velký prostor pro další zlepšení léčebných výsledků. Nicméně budoucnost imunoterapie jako léčby pro všechny nemocné se solidními nádory je klinickým omylem. Budoucnost a správná cesta k precizní imunoterapii spočívá ve vhodném výběru respondentů s využitím immuno-



Graf 1. Rozdíl ve tvaru křivek přežití – chemoterapie, terčová léčba a imunoterapie [69].



Graf 2. Dlouhodobé výsledky studie KEYNOTE – 024 [2].

-omické predikce pomocí úplného portfolia omických metod (genomika, transkriptomika, proteomika, metabolomika aj.) [3].

Ač jsou výhody principu precizní medicíny jednoznačné, do klinické praxe se teprve postupně dostávají. Je třeba si ovšem uvědomit, že na základně genomického testování formou sekvenování nové generace (new generation sequencing – NGS) je možné identifikovat targetabilní mutaci u 30–40 % nemocných, pro které je možné nalézt odpovídající cílenou terapii. Zatím není standardním postupem provádět molekulárně genetická vyšetření u všech pacientů se solidními malignitami. U NSCLC je ale situace poněkud jiná, protože terčová léčba nezůstala pouze u inhibitorů tyrozinkinázy (TKI) v léčbě EGFR-mutovaných karcinomů, ale máme k dispozici široké portfolio cílených medikamentů (tab. 1). Dle recentního doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii je také z tohoto důvodu NSCLC jednou z diagnóz, kde by se vyšetření pomocí NGS panelu mělo standardně provádět, viz tab. 1 [4].

Genomicky řízená terčová léčba NSCLC se při postupné identifikaci nových cílových struktur a se souběžným vývojem inovativních léků velmi rychle rozvíjí a další její rozvoj je příslibem do budoucnosti. Historický vývoj systémové léčby nemalobuněčných karcinomů plic je modelovým příkladem cesty k přesné (precizní) léčbě (graf 3). Precizní a perso-

Tab. 1. Tyrozinkinázové inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru.

Agens	Indikace	Inhibice
TKI 1. generace	1. linie	reverzibilní
gefitinib		
erlotinib		
TKI 2. generace	1. linie	ireverzibilní
afatinib		
dakomitinib		
TKI 3. generace	1. linie	
osimertinib	2. linie T790 M+ NSCLC	

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, TKI – tyrozinkinázový inhibitor

nalizovaná medicína ukončila dlouhotrvající stagnaci léčby NSCLC (graf 4).

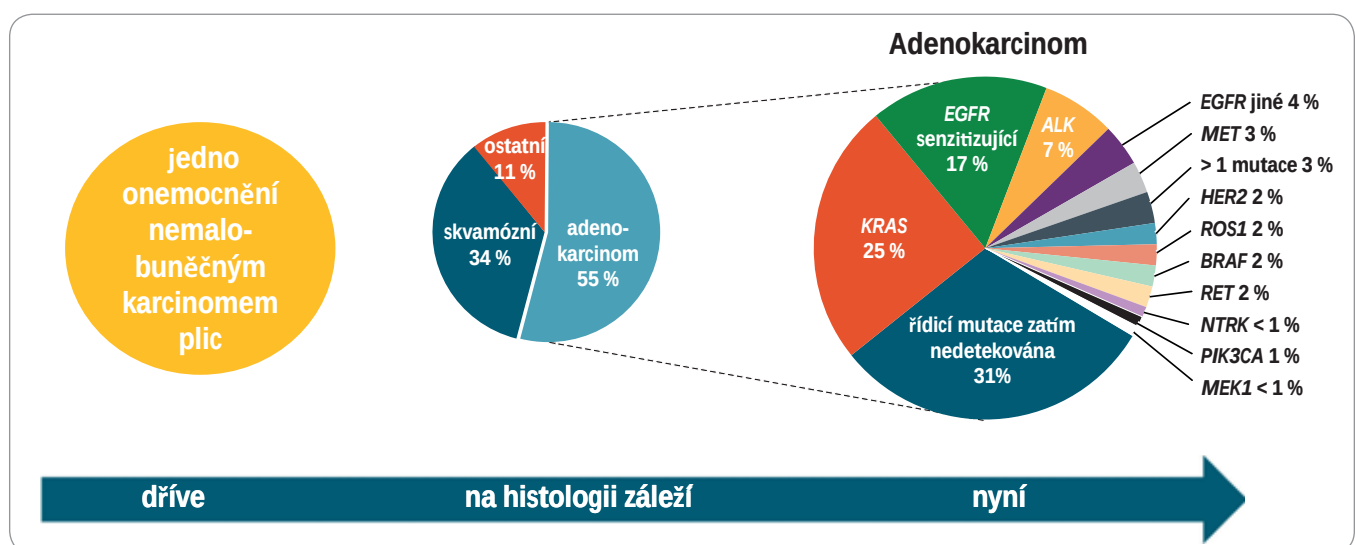
Terčová léčba vs. imunoterapie u NSCLC

Identifikace nových řídicích targetabilních aberací bude v budoucnosti výrazně rozšiřovat portfolio terčové léčby, ale bude pravděpodobně prohlubovat příkop mezi terčovou léčbou a imunoterapií checkpoint inhibitory v 1. linii léčby. Přítomnost „základních“ aberací (EGFR, ALK, ROS1) je a v budoucnosti pravděpodobně i nadále bude vylučujícím kritériem pro nasazení imunoterapie jako 1. linie léčby, a to i u PD-L1 hyperexpresorů. Ve většině klinických studií

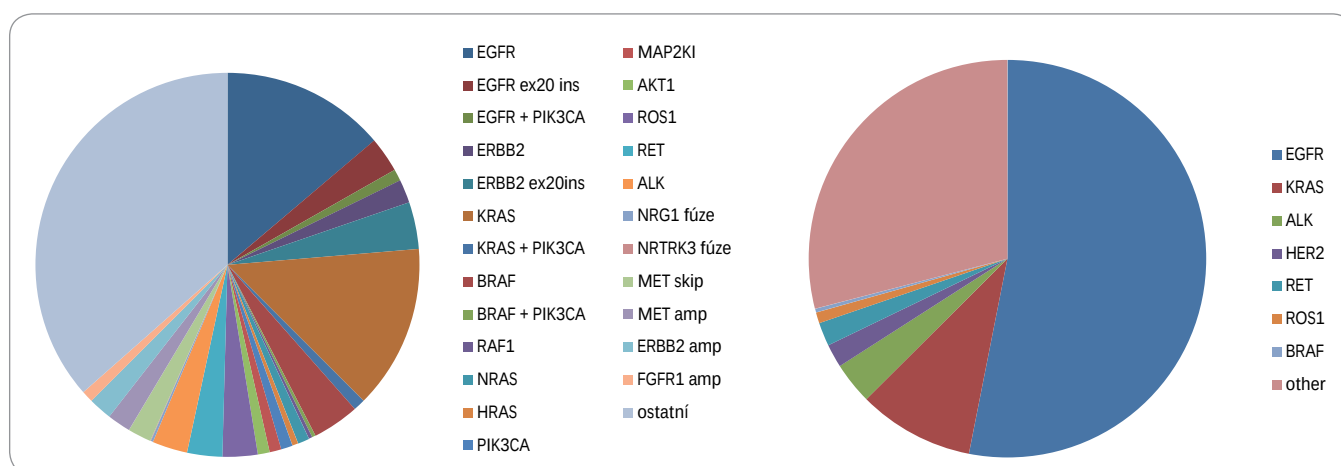
s checkpoint inhibitory kromě atezolizumabu byla přítomnost „základních“ aberací vylučujícím kritériem. Nové klinicky významné targetabilní aberace s dostupností inovativní terčové léčby jsou shrnuty v tab. 2.

V budoucnosti lze očekávat, že přítomnost nově identifikovaných řídicích aberací ještě více zúží indikační hrdlo pro checkpoint inhibitory v 1. linii.

U nemalobuněčných plicních karcinomů, kde se výběr správné léčby neobejde bez molekulární subklasifikace, může neznalost přítomné aberace nemocnému významně ubrat šanci na dlouhodobé přežití. Výskyt řady řídicích aberací je relativně řídký (např. preva-



Graf 3. Evoluce vnímání onemocnění nemalobuněčným karcinomem plic [70].



Graf 4. Evoluce identifikace molekulárních aberací v čase [71].

lence *ALK* fúze < 5 %). Účinnost terčové léčby je u této precizně definované nádorové podskupiny (*ALK*-pozitivní) dramaticky lepší ve srovnání s nádory, u kterých nebyla molekulární aberace detekována. Neprovedení molekulárního vyšetření může proto nemocné poškodit. Dobrou zprávou pro budoucnost je, že paralelně s novými molekulárními aberacemi přibývají nové terčové léky (tab. 3).

MET jako terčová struktura

Mezi *MET* aberace patří mutace (*MET* exon-14-skipping mutace) vyskytující se u 3 % adenokarcinomů a až u 20 % relativně vzácných sarkomatoidních NSCLC. Amplifikace genu *MET* se objevuje u 2–4 % systémově nepředléčených NSCLC a její výskyt je vyšší u EGFR-mutovaných nádorů při rezistenci na EGFR inhibitory (5–20 %) [5]. Pro nádory s prokázanou *MET* exon-14-skipping mutací byl schválen ke klinickému použití na podkladě výsledků jednoramenné, multikohortové studie fáze II (GEOMETRY mono-1) vysoce selektivní *MET* inhibitor kapmatinib. Je indikován v 1. linii spíše než imunoterapie a je možná též indikace v následné sekvenci [6,7]. Terčové léky při *MET* amplifikaci jsou hodnoceny v probíhajících klinických studiích. Zatím není definována standardní léčba.

RET rearrangement jako terčová struktura

Přestavba genu *RET* se vyskytuje u 1–2 % adenokarcinomů a je častější u mlad-

Tab. 2. Nové klinicky využitelné targetabilní aberace.

Aberace	Typ
<i>MET</i>	exon-14-skipping mutace
<i>MET</i>	amplifikace
<i>RET</i>	přestavba
<i>BRAF</i>	V600E mutace
<i>NTRK</i>	fúze
<i>HER2</i>	mutace
<i>RAS</i>	KRAS mutace

ších jedinců a nekuřáků [8]. Při prokázané přestavbě Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration –FDA) doporučuje indikace dvou inovativních *RET* inhibitorů – selpercatinibu a pralsetinibu. Při prokázané genové přestavbě jsou indikovány v 1. linii spíše než imunoterapie. Účinnost selpercatinibu (LOXO-292) byla prokázána ve studii fáze I/II (LIBRETTO-001) a účinnost pralsetinibu (BLU-667) ve studii fáze I/II (ARROW) [9,10]. Dříve bylo možné použít méně potentní *RET* inhibitory kabozantinib, vandetanib, alektinib a sunitinib, které s novými léky ztratily na významu.

BRAF mutace jako terčová struktura

Aktivační *BRAF* mutace byly zaznamenány v 1–3 % NSCLC a jsou častější u kuřáků [11]. Nádory s *BRAF* mutací

Tab. 3. Inovativní léčba po identifikaci nových terčových struktur.

<i>MET</i> exon-14-skipping mutace kapmatinib nebo tipotinib
<i>RET</i> rearanžment selpercatinib nebo pralsetinib
<i>BRAF</i> V600 mutace dabrafenib plus trametinib
<i>NTRK</i> fúze-positivita larotrekatinib nebo entrectinib
<i>HER2</i> mutace „trastuzumab based“ terčová léčba (ado-trastuzumab emtansin, trastuzumab deruxtekan)
<i>RAS</i> mutace sotorasib MRTX849

V600 mají lepší prognózu ve srovnání s non-V600 *BRAF* mutacemi. NSCLC s *BRAF* mutací (V600 a non-V600) reagují lépe na imunoterapii na rozdíl od ostatních řídicích mutací u NSCLC [12]. U pacientů s NSCLC s prokázanou *BRAF* V600E mutací při progresi na chemoterapii je ze strany FDA schválena kombinace dabrafenib plus trametinib. Kombinace je indikována v 1. linii spíše než imunoterapie. U *BRAF* non-V600E mutací není indikována *BRAF* nebo MEK inhibice.

NTRK fúze jako terčová struktura

NTRK fúze se u NSCLC vyskytuje vzácně (prevalence < 1 %). U nemocných s *NTRK*-pozitivním NSCLC je první nebo

Tab. 4. Výsledky inovativní léčby KRAS-mutovaných pokročilých NSCLC.

Populace pacientů	Sotorasib		MRTX849	
	Fáze 1/2 CodeBreak 100		Fáze 1/2	
	KRAS G12C mutace NSCLC veškeré použité dávkování	KRAS G12C mutace NSCLC dávka 960 mg/d	KRAS G12C mutace solidní nádory	KRAS G12C mutace NSCLC
n	59	34	12	6
ORR, %	32,2	35,3	33	50
DCR, %	88,1	91,2	92	100
medián DoR, měsíce	10,9	NR	NR	NR
medián PFS, měsíce	6,3	NR	NR	NR

DCR – součet kompletních a partiálních odpovědí vč. stabilizace onemocnění, DoR – doba trvání léčebné odpovědi, NR – normální rozmezí, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, ORR – počet objektivních léčebných odpovědí, PFS – doba bez progresu

následnou volbou larotrektnib nebo entrektnib, jak vyplývá z analýz časných klinických studií [13,14].

HER2 mutace jako terčová struktura

HER2 mutace jsou detekovány v 1–3 % NSCLC. Nemocní s detekovanou HER2 mutací by měli být přednostně zařazováni do klinických studií. Potenciální možností jsou protilátkové konjugáty (ado-trastuzumab emtansin, trastuzumab deruxtekan), stejně jako malé molekuly TKI (pozotinib, pyrotinib, mobocertinib) [15–17].

KRAS mutace jako terčová struktura

KRAS mutace se vyskytují až u 25 % všech NSCLC (z ostatních solidních nádorů se objevují též u kolorektálních karcinomů, karcinomů slinivky břišní a gynekologických nádorů). Aktivační mutace KRAS může aktivovat dostředivou transdukční signalizaci Raf-MEK-ERK a PI3K-AKT-mTOR, která ovlivňuje proliferaci, přežití a motilitu nádorových buněk. Většina (80 %) mutací KRAS se objevuje v kodonu 12 (p.G12D (41 %), p.G12V (28 %), p.G12C (14 %)). Mutace KRAS G12C tvoří téměř 50 % ze všech KRAS mutací u NSCLC [18]. Mutace KRAS G12C je často spojena s mutací serin/threonin kinázy 11 (STK11) a TP53. Naopak je téměř exkluzivní s EGFR mutací [19]. Kromě ko-mutací se může simultánně vyskytnout amplifikace v genu MET (15,4 %) nebo

ERBB2 (13,8 %) [20]. Tyto ko-alterace jsou potenciálem pro tvorbu kombinovaných režimů v budoucnosti. Výzkumná snaha zablokovat signály aktivované KRAS mutací dlouho selhávala, KRAS onkogen byl považován za „nezasažitelnou“ terčovou strukturu [21]. V klinických studiích nebyla potvrzena účinnost inhibitorů farnesyl transferázy (tipifarnib), Raf (selumetinib), MEK (tivantinib, cobimetinib, trametinib) a MET aberace (onartuzumab, ganetespib) [22]. Nicméně recentně bylo toto prolomeno s vývojem nových KRAS inhibitorů AMG 510 (sotorasib) a MRTX849. Sotorasib je inovativní, vysoce selektivní ireverzibilní perorální inhibitor KRAS G12C ověřený v klinické studii fáze I CodeBreak 100 u pacientů s lokálně pokročilým a metastazujícím NSCLC s KRAS G12C mutací [23,24]. MRTX849 je další potentní perorální KRAS G12C inhibitor v klinickém zkoušení [25,26]. První výsledky léčby inovativními KRAS G12C inhibitory jsou shrnuty v tab. 4. Při hodnocení sotorasibu byl zaznamenán jeho příznivý bezpečnostní profil a pouze u 8,5 % silně předléčených pacientů byla přerušena léčba pro nežádoucí účinky (NÚ). Nejčastějším NÚ jakéhokoliv stupně byl průjem (25,4 %), elevace alaninaminotransferázy (20,3 %) a aspartátaminotransferázy (20,3 %), únavnost (10,2 %), nauzea (10,2 %), elevace alfa-fetoproteinu (8,5 %) a nechutenství (6,8 %). Klinický výzkum pokračuje. V probíhající studii fáze III CodeBreak 200 je přímo srovnáván soto-

rasib s docetaxelem u předléčených pacientů s NSCLC KRAS G12C mutací.

KRAS mutace jsou spojeny s vyšší mutační náloží (tumor mutation burden – TMB) a vyšší PD-L1 expresí, která může ovlivnit senzitivitu k checkpoint inhibitorům. Imunogenicita při KRAS mutaci může být ovlivněna přítomností ko-mutací. Ko-mutace TP53 může zvyšovat senzitivitu k checkpoint inhibitorům, ko-mutace STK11 naopak způsobuje rezistenci. V metaanalýze klinických studií s nivolumabem a atezolizumabem u pokročilých NSCLC bylo potvrzeno delší přežití OS při léčbě checkpoint inhibitory při KRAS-mutovaných NSCLC. Obdobný benefit byl prokázán v klinických studiích s pembrolizumabem [27,28].

Schéma 1 zachycuje evoluci armamentaria terčové léčby se začleněním nových terčových léků, které se bude v budoucnosti rozšiřovat.

Terčová léčba nebo imunoterapie checkpoint inhibitory nebo jejich kombinace

Pro klinickou praxi platí, že při identifikaci řídicí mutace současně s hyperexpresí PD-L1 by měla být úvodní modalitou vždy terčová léčba, vč. PD-L1 100 % superexpresorů. Imunoterapie je v tomto případě nesprávná volba spojená s nižší účinností a vyšším rizikem nežádoucích účinků. Nádorové mikroprostředí u plicních karcinomů s identifikovanou řídicí mutací je méně imunogenní, „studené“, bez dostatečného množství CD8+ tu-

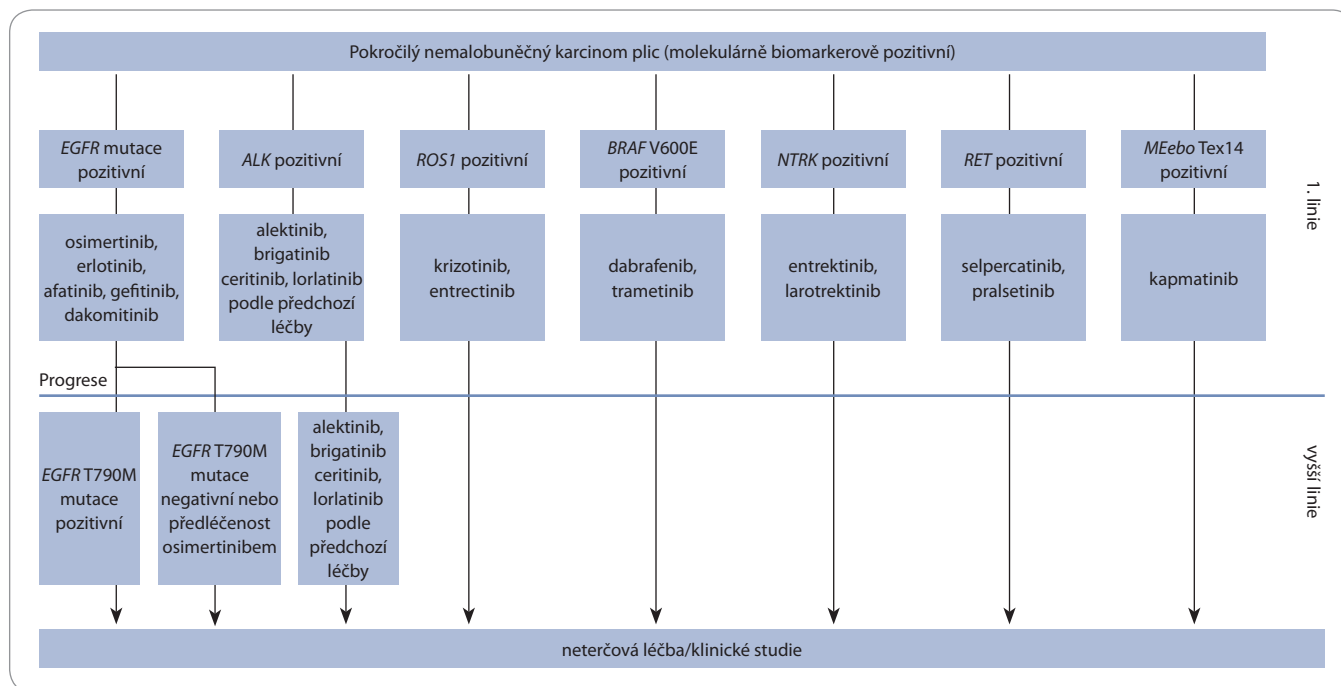


Schéma 1. Evoluce armamentaria terčové léčby.

Tab. 5. Současné a budoucí kontroverze imunoterapie a terčové léčby.

Checkpoint inhibitory mají nižší účinnost u nemalobuněčného karcinomu plic s řídicí aberací (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*).

Kombinace checkpoint inhibitorů a tyrozinkinázových inhibitorů může vést k navýšení toxicity léčby bez zvýšení účinnosti.

Stanovení základních molekulárních aberací před zahájením léčby je klinickou povinností.

Jak dál při potvrzené účinnosti inovativních terčových léků?

Checkpoint inhibitory jsou méně účinné při *EGFR*, *ALK*, *ROS1* a *RET* aberacích.

Terčová léčba má vyšší účinnost a relativně nižší výskyt nežádoucích účinků vs. chemoterapie plus checkpoint inhibitory u pacientů s řídicí mutací: *RET* fúze – selpercatinib, pralsetinib; *BRAF* mutace – dabrafenib, trametinib; *MET* exon 14 – kapmatinib.

Jak dál po selhání terčové léčby?

Kombinace checkpoint inhibitorů, chemoterapie a antiangiogenních léčiv je nejlepší terapeutickou možností u pacientů předlécených terčovou léčbou.

Tab. 5 shrnuje současné a budoucí kontroverze imunoterapie a terčové léčby.

Tumor-agnostická léčba

Obecně jde o druh systémové terčové léčby maligních onemocnění, při které se používají léky založené na genetických a molekulárních vlastnostech konkrétního nádoru bez ohledu na příslušnou histologii nebo tkáň, kde nádorové bujení začalo [31].

Nádorové nemoci jsou mimořádně heterogenní, ale heterogenní jsou i hostitelé nemoci. Tumor-agnostická léčba používá stejný lék k terapii všech typů nádorů, které mají specifickou genetickou mutaci nebo vykazují určitý biomarker zvyšující pravděpodobnost léčebné odpovědi na daný lék. Průlom v tumor-agnostické léčbě nastal v listopadu 2018, kdy byl FDA v USA zaregistrován larotrektrinib (později entrectinib) u nádorů s identifikovatelnou NTRK fúzí k léčbě solidních karcinomů bez ohledu na primární lokalizaci nádoru. Současně se schválením léčby checkpoint inhibitorem u nádorů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou (MSI high) se jedná o průlomové události ve vývoji léčiv aplikovaných nezávisle na

mor-infiltrujících lymfocytů (TILs) – výjimkou jsou mutace *KRAS*. Jak malá TMB, tak nízké zastoupení CD8+ TIL jsou spojeny s nižší účinností imunoterapie u těchto pacientů [29]. Z těchto důvodů byla přítomnost řídicí mutace (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) vylučujícím kritériem u většiny studií s imunoterapií v 1. linii. Stanovení molekulárních aberací před zahájením léčby je

proto klinickou urgencí (minimálně *EGFR*, *ALK* a *ROS1*). Tyto řídicí mutace jsou častější u mladších jedinců a nekuřáků, kde je celková TMB nižší zejména z důvodu nekuřáctví a výskyt neoantigenů zvyšujících imunogenicitu je nižší. Otázkou je, zda toto bude platit i nadále pro všechny přibývajících, nově identifikovaných genových aberací [30].

Tab. 6. Současné armamentarium checkpoint inhibitorů pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic.

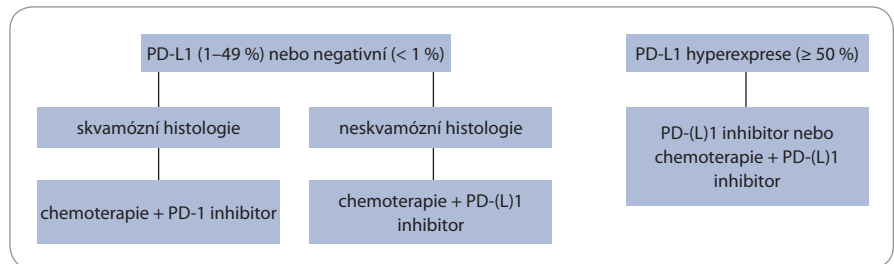
Agens	Mechanismus
ipilimumab	anti-CTLA-4
tremelimumab	
nivolumab	
pembrolizumab	anti-PD-1
cemiplimab	
atezolizumab	anti-PD-L1
avelumab	
durvalumab	

CTLA – antigen cytotoxických T-lymfocytů, PD-1 – receptor programované buněčné smrti, PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti

lokalitě vzniku nádoru a jeho histologii [32,33]. Principy tumor-agnostické léčby budou v budoucnosti využívány jak v terčové léčbě, tak v imunoterapii a dá se očekávat pochopení nového přístupu a z toho plynoucí podpora plátcí zdravotní péče. Tyto principy je nutné uplatnit i ze strany plátců zdravotní péče a přizpůsobit tomu schvalování úhrady léčby.

Precizní checkpoint inhibitory jsou zatím iluzorní. Imunoterapie je sice účinná napříč solidními nádory, ale hrdlo účinnosti je poměrně úzké a léčebné odpovědi lze zatím dosáhnout jen u 30–35 % léčených pacientů [34]. Širší hrdlo účinnosti je u nejvíce imunogenních nádorů, jako jsou maligní melanomy a renální a plicní karcinomy. Současné armamentarium checkpoint inhibitorů pro léčbu NSCLC je shrnuto v tab. 6.

Limitací této inovované terapeutické modality je chybějící širší paleta prediktivních biomarkerů a imunomarkerů [35]. Cílem do budoucnosti je zúžení indikačního hrdla, zvýšení účinnosti a eliminace rizik nežádoucích projevů. Imunoterapie checkpoint inhibitory působí bez ohledu na lokalizaci a typ nádorové tkáně. V některých indikacích je možné imunoterapii považovat za nádorově, lokalizačně a liniově (nezávislou

**Schéma 2. Imunoterapie nemalobuněčného karcinomu plic – nutnost změny v budoucnosti.**

PD-1 – receptor programované buněčné smrti, PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti

na linii léčby) agnostickou léčbu. Kontrolní otázky imunoterapie (primární, sekundární rezistence, hyperprogrese, hypertoxicity, doba podávání, reindukce) nejsou dostatečně zodpovězeny a musí být též urgentně řešeny [36,37]. Aplikace precizní medicíny vyžaduje změnu klinického myšlení – nejedná se o výběr nejlepší léčebné modality, ale o výběr (optimální) léčby pro každého nemocného. Imunoterapie checkpoint inhibitory se stala klíčovou součástí standardních algoritmů léčby pacientů v pokročilých stádiích onemocnění NSCLC. Přestane být pouze léčbou paliativní [37] a ve vybraných indikacích bude léčbou s kurativním záměrem. V dohledné době lze očekávat posun k léčbě méně pokročilých stádií v neoadjuvantní a adjuvantní indikaci [39,40].

Klinicky aplikovaná imunoterapie předbíhá prediktivní imunodiagnostiku. Budoucí cestou k navýšení počtu léčebných odpovědí je přesná (precizní) imunoterapie s využitím širokého spektra imunobiomarkerů. Kromě molekulárních biomarkerů nelze při indikaci imunoterapie nikdy opominout klíčové klinické faktory, jako je biologický věk, výkonnostní stav (performance score – PS), komorbidit vč. posouzení preferencí pacienta. Stále existuje řada nezodpovězených otázek a nevyřešených kontroverzí. Roztříštěná metodika stanovení exprese PD-L1 je příkladem nevhodným k následování. Pravděpodobnost léčebné odpovědi se zvyšuje s narůstající expresí PD-L1, ale u některých PD-L1-negativních nádorů lze léčebnou odpověď navodit. Řešením není prohlásit expresi PD-L1 za zbytečný a nepotřebný biomarker. Identifikace a vali-

dace dalších prediktorů je proto klinickou urgencí [41–44].

Ve schématu 2 je rozhodovací algoritmus založený pouze na histologickém typu a PD-L1 expresi, který v budoucí době precizní imunoterapie bude vyžadovat změnu.

Budoucnost imunopredikce není v izolovaném, ale v kombinovaném využití prediktorů při utilitaci informací z nádoru a nádorového mikroprostředí, ale i periferního imunomu a imunologické charakteristiky hostitele nemoci, vč. jeho mikrobiomu. Za průlomovou událost je možno označit identifikaci mikrobiomu jako dalšího silného faktoru pro imunopredikci – v situaci, kdy je imunopredikce smutnou kapitolou imunoterapie (schéma 2).

Mutační nálož

Tumor mutation burden (TMB) je jedním ze slibných imunonkologických biomarkerů, které by mohly mít potenciál pomoci při výběru pacientů a vést k přesnější imunoonkologii [45].

TMB je definována jako množství somatických mutací v nádorové DNA, většinou se vyjadřuje jako celkový počet mutací na jednu megabázi nádorové DNA (mut/Mb) [46]. Ač se TMB používá jako prediktivní biomarker imunoterapie v mnoha studiích, není jednoznačně stanovena standardní metoda stanovení její hodnoty. Přístupy k výpočtu TMB se značně liší mezi jednotlivými dostupnými NGS platformami, a dokonce ani cut-off mezi TMB high a TMB low není napříč studiemi stejně definován [47]. Ani význam TMB jako prediktivního markeru u NSCLC není zatím jednoznačně stanoven, řada studií ukázala jeho význam a pozitivní

Tab. 7. Modulační mikrobiomu – klinické studie.

Číslo studie	Populace pacientů	Intervence	Výstupy	Stav
NCT02843425	všichni onkologičtí pacienti léčeni v MDACC	přidání fazolí do každodenního jídelníčku	změna profilu fekálního mikrobiomu od základní hodnoty (profilování 16 S)	probíhající otevřený nábor (MDACC)
NCT02079662	pacientky s karcinomem prsu, klinického stadia II a III starší 18 let léčené v MDACC	intenzivní změna životního stylu (dieta, cvičení, psychosociální)	primární: přežití bez onemocnění sekundární: změna fekálního a orálního mikrobiomu (prostřednictvím profilování 16S)	probíhající otevřený nábor (MDACC)
NCT01895530	pacienti s lokalizovaným kolorektálním karcinomem starší 18 let indikováni k resekci	podávání probiotické bakterie (<i>S. boulardii</i>)	primární: exprese cytokinů v sliznici tlustého střeva (přes qPCR) sekundární: pooperační komplikace	dokončeno [72]
NCT03072641	pacienti s kolorektálním karcinomem starší 18 let	podávání probiotické bakterie (ProBion Clinica <i>B. lactis</i> BI-04, <i>L. acidophilus</i> NCFM + inulin)	primární: změna fekální a nádorové mikrobioty od výchozího složení sekundární: změny epigenetických vzorců nádorové tkáně od výchozího stavu	dokončeno [73]
NCT03358511	pacientky s postmenopauzálním karcinomem prsu klinického stadia I–III	podávání probiotik (multi-kmenový probiotický vzorec)	primární: změna průměrného počtu buněk CD8+ od výchozích hodnot	probíhající uzavřený nábor (Mayo Clinic)
NCT02928523	pacienti s akutní myeloidní leukémií ve věku 18–65 let léčení intenzivní chemoterapií a antibiotiky	autologní FMT (zmrazené inokulum)	primární: biodiverzita střevního mikrobiomu, eradikace bakterií odolných vůči více léčivům sekundární: podpis dysbiózy střevního mikrobiomu	probíhající uzavřený nábor (Francie)
NCT03353402	pacienti s metastatickým melanomem starší 18 let po progresi onemocnění na 1. linii imunoterapie	FMT (kolonoskopie nebo gastrokopie) od dárců-pacientů, kteří reagovali na imunoterapii	primární: bezpečnost (nežádoucí účinky spojené s FMT) sekundární: změny v populaci a aktivitě imunitních buněk, objektivní míra léčebné odpovědi	probíhající otevřený nábor (Izrael)

FMT – transplantace fekální mikrobioty, MDACC – MD Anderson Cancer Center, qPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce

korelaci mezi odpovědí na imunoterapii a hodnotou TMB, ale jsou k dispozici i negativní studie u NSCLC, kde nebyl pozorován žádný rozdíl v odpovědi na imunoterapii u pacientů s NSCLC s TMB high, resp. TMB low [48–52]. TMB je slibný biomarker v imuno-onkologii, jsou ale potřeba další studie, které jednoznačně určí jeho roli u NSCLC, a hlavně je třeba sjednotit metodologii stanovování tohoto biomarkeru.

Mikrobiom

Výsledky humánních epidemiologických studií a experimentu na myších modelech bylo prokázáno, že střevní mi-

krobiota může determinovat účinnost protinádorové imunoterapie a může být využita jako prognosticko-prediktivní biomarker a současně jako terčová struktura pro léčbu. Rozdílné složení mikrobiomu může vést k rozdílné odpovědi na imunoterapii. Narušení mikrobiomu (dysbióza) může účinnost imunoterapie snížit [53–55]. Modulační mikrobiomu cestou fekální mikrobiální transplantace (FMT) je zcela novou možností, jak ovlivnit účinnost imunoterapie checkpoint inhibitory. FMT představuje nejpřímější způsob manipulace se střevní mikrobiotou a již běžně se používá v jiných indikacích, což lze demon-

strovat na významném úspěchu při léčbě infekce *Clostridium difficile*, které je rezistentní na konvenční terapii [56]. Klinické studie využívající FMT u pacientů s nádorovým onemocněním jsou v plenkách, ale na základě výsledků preklinických studií diskutovaných výše vyvolaly velké vzrušení [57–59].

Autologní FMT u pacientů s akutní myeloidní leukémií se zkouší při intenzivní chemoterapii s cílem zabránit dysbióze a zvýšit biodiverzitu střevní mikroflóry v průběhu terapie (NCT02928523). Kromě toho je FMT experimentálně zkoušena u pacientů podstupujících imunoterapii

pro zhoubné solidní nádory, zejména u těch, kteří jsou léčeni checkpoint inhibitory (tab. 7). Stále probíhá studie fáze I u pacientů s metastatickým melanomem, u nichž selhala předchozí imunoterapie (NCT03353402), přičemž refrakterním pacientům je podávána FMT od pacientů s dobrou léčebnou odpovědí na imunoterapii. Primární výsledky zahrnují bezpečnost a schopnost kolonizovat střevní sliznici akceptora, zatímco sekundární výsledky zahrnují změny v periferním imunogramu, změny aktivity jednotlivých imunitních buněk a objektivní léčebnou odpověď na imunoterapii. V současné době probíhá celá řada klinických studií k ověření hypotézy, že modulace střevní mikrobioty zlepší odpověď na léčbu imunoterapií checkpoint inhibitory (tab. 7). Aktuálně i v ČR probíhá výzkumný projekt zaměřený na výzkum střevního mikrobiomu u pacientů s NSCLC a jeho vliv na imunoterapii.

TIGIT inhibitory

TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) je imunitní receptor exprimovaný na některých T a NK buňkách. Expresí TIGIT receptorů na regulačních T-lymfocytech (T_{reg}), zvláště na tumor-infiltrujících Tregs, navyšuje jejich imunosupresivní funkci vč. nepřímého efektu působícího inhibicí produkce proinflamatorních cytokinů. TIGIT též přímo suprimuje protinádorovou efektorovou funkci CD8+ T-lymfocytů. TIGIT, LAG-3 a TIM-3 patří do stejné skupiny receptorů jako CTLA-4 a PD-1 a vzhledem ke svým unikátním funkcím jsou nonredundantní. TIGIT, LAG-3 a TIM-3 tvoří skupinu ko-inhibičních receptorů. Expresí TIGIT koreluje s PD-1 expresí, zvláště na T-lymfocytech u NSCLC. Inhibice TIGIT protilátkami nové generace v kombinaci s CTLA-4 a PD-1 inhibitory by měla zvýšit výsledný léčebný efekt. Monoklonální protilátky proti ko-inhibičním receptorům jsou předmětem hodnocení časných klinických a preklinických studií s cílem potvrdit zvýšení účinnosti checkpoint inhibitorů používaných v klinické praxi. Jedním ze slibných protilátek je tiragolumab: plně humánní antiTIGIT protilátka zabírající navázání TIGIT na PVR. Preklinická evidence svědčí o synergi-

stické protinádorové aktivitě při kombinaci protilátek [60]. V klinické studii fáze I s kombinací tiragolumabu s atezolizumabem byla potvrzena protinádorová aktivita a přijatelný profil nežádoucích účinků u solidních nádorů [61]. V klinické randomizované studii fáze II CLYSCAPE byl srovnáván atezolizumab v kombinaci s tiragolumabem s monoterapií atezolizumabem v 1. linii u 135 nemocných s pokročilým NSCLC PDL1-pozitivních a EGFR- a ALK-negativních pacientů. Při vyhodnocení výsledků byla kombinace tiragolumabu plus atezolizumab účinnější než monoterapie (objektivní léčebná odpověď (objective response rate – ORR) 31,3 vs. 16,2 %; přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) 5,4 vs. 3,6 měsíce; HR 0,57) při dobré toleranci. O budoucnosti tiragolumabu rozhodnou výsledky probíhajících klinických studií fáze III [62]. Probíhá řada studií kombinujících jiné checkpoint inhibitory – pembrolizumab nebo nivolumab – s inovativními antiTIGIT protilátkami (MK-7684, BMS-986207, COM701) [63].

Konjugované monoklonální protilátky

Další budoucí systémovou modalitou léčby NSCLC po terčové léčbě a imunoterapii jsou konjugované monoklonální protilátky. Vývoj konjugovaných monoklonálních protilátek (monoclonal antibodies – MAb) probíhá již několik desetiletí, ale v protinádorové léčbě zatím nedosáhly odpovídajícího uplatnění. Jen obtížně se daří najít optimální poměr mezi jejich účinností a toxicitou pro jiné než cílové buňky. V posledních letech však dochází k významné klinické akceleraci této modality. Příkladem je uplatnění ado-trastuzumabu emtansinu (T-DM1) v léčbě HER-2 dependentních karcinomů prsu. Protilátkový konjugát se skládá ze tří komponent: vlastního MAb, spojovacího článku (linkeru) a cytotoxické molekuly. Konjugované monoklonální protilátky mají transformační potenciál pro terčovou léčbu pokročilého a metastatického karcinomu plic. Časná data pro datopotamab deruxtekanu a trastuzumab deruxtekanu naznačují slibný trvalý přínos zejména pro pacienty, jejichž další léčebné možnosti jsou ome-

zené. Vývoj těchto inovativních léků je cílen zejména na pacienty po progresi základního onemocnění na léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo při progresi po léčbě checkpoint inhibitory. Aktualizované výsledky studie fáze I TROPION-PanTumor01 ukázaly slibnou klinickou aktivitu pro datopotamab deruxtekanu, konjugovanou monoklonální protilátku zaměřenou proti TROP2 receptoru u pacientů s pokročilým nebo metastatickým NSCLC [64]. U 159 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím NSCLC byly objektivní odpovědi v rozmezí 21–25 %. Pacienti dostávali různé dávky datopotamabu deruxtekanu (4, 6 nebo 8 mg/kg). Míra kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) po třech dávkách datopotamabu deruxtekanu se pohybovala v rozmezí 67–80 % a medián PFS pak v rozmezí mezi 4,3–8,2 měsíce [65]. Prozatímní analýza kohorty pacientů s mutovaným *HER2* ve studii DESTINY-Lung01 fáze II potvrdila protinádorovou aktivitu léku trastuzumab deruxtekanu, konjugované monoklonální protilátky zaměřené proti *HER2*, u pacientů s metastatickým NSCLC. V současné době neexistují žádné léky schválené speciálně pro léčbu *HER2*m NSCLC, která postihuje přibližně 2–4 % pacientů s NSCLC [66,67]. Primárním cílem studie bylo potvrzení ORR. U 61,9 % pacientů s *HER2*-mutovaným metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic léčených monoterapií Enhertu (6,4 mg/kg) bylo dosaženo ORR. Pacienti dosáhli DCR 90,5 % s odhadovaným mediánem PFS 14,0 měsíce. Medián doby odpovědi a celkového přežití nebyl v době uzavření dat dosud dosažen [68]. Závěrem lze problematiku shrnout konstatováním, že se aktuálně vyvíjí řada konjugovaných monoklonálních protilátek proti různým epitopům s různými linkery. Některé vyžadují vyšetření specifických genových mutací nebo vyšetření exprese určitých bílkovin, zatímco jiné jsou v současné době podávány plošně. Nežádoucí účinky těchto léků obvykle zahrnují nauzeu, zvracení, hematotoxicitu, pneumonitidu a neuropatii v závislosti na dávce. Tyto léky kombinují výhody terčové léčby a cytotoxické chemoterapie a v nadcházejícím roce pravděpodobně dojde k jejich schválení v indikaci metastatického NSCLC.

Závěr

Výčet zásadních událostí, které budou v budoucnosti stále více ovlivňovat možnosti onkologické léčby:

1. Plošná implementace nových biotechnologií (NGS) umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory).
2. Molekulární identifikace rozdílů dříve morfologicky téměř identických nádorů povede k reklasifikaci nádorových onemocnění a expanzivnímu nárůstu nových klinicko-molekulárně patologických jednotek. Každý nádor je molekulárně unikátní, a tak se stane pojem vzácný nádor ve vztahu k léčbě obsoletním a zůstane mu pouze epidemiologický význam.
3. K dispozici budou „stovky“ nových terapeutických léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury podílející se na onkogenezi. Při volbě léčby se tak otevře prostor pro molekulární informatiku a aplikaci umělé inteligence.
4. Dojde k průlomovému nárůstu tumor-agnostické indikace systémové léčby podle geneticky rozpoznávaných molekulárních (omických) aberací nezávisle na lokalizaci primárního nádoru. Pacienti s nádory, které mají stejné genetické změny, dostanou léky cílené na danou změnu nezávisle na typu nádoru.
5. Skončí éra necílené „paliativní“ imunoterapie checkpoint inhibitory ve prospěch precizní cílené kurativní imunoterapie. Cesta povede ke kombinaci imunoprediktorů nejen pro účinnost, ale i pro předpověď rizika nežádoucích účinků.

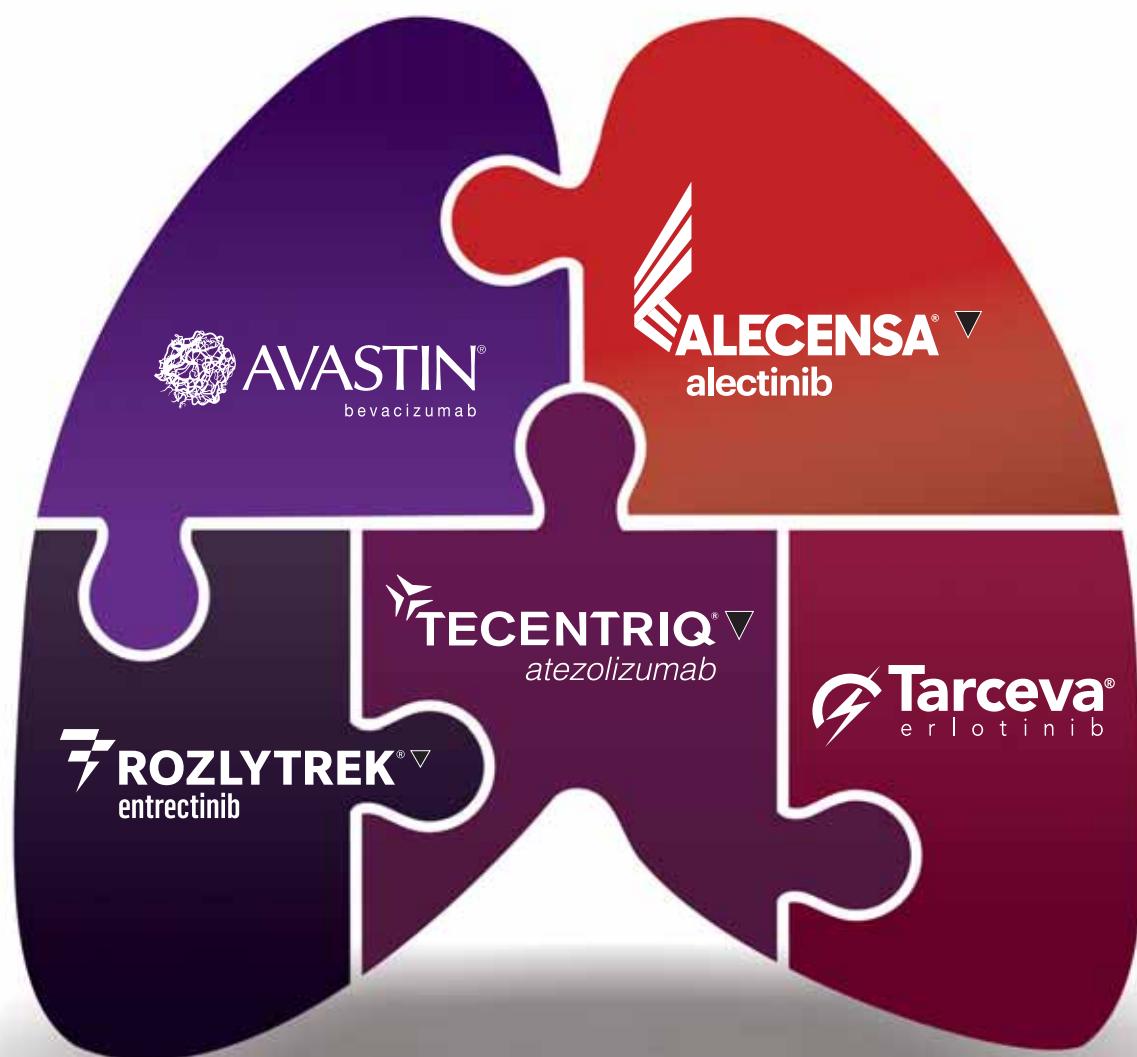
Literatura

1. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing genome-driven oncology. *Cell* 2017; 168(4): 584–599. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.015.
2. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥ 50%. *Ann Oncol* 2020; 31 (suppl_4): S1142–S1215.
3. Šesták Z. Znáte všechny -omiky? *Vesmír* 2001; 80: 357.
4. Hirsch V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758834017753338. doi: 10.1177/1758834017753338. eCollection 2018.
5. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H et al. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations de-

- leting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2009; 4(1): 5–11. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181913e0e.
6. Wolf J, Seto T, Han JY et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified Non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 944–957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
7. Novartis. Tabrecta (capmatinib) tablets, for oral use. [online]. Available from: <https://www.hcp.novartis.com/products/tabrecta/met-exon-14-skipping-mutation-nscl/>.
8. Wang R, Hu H, Pan Y et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4352–4359. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477.
9. Drilon A, Oxnard GR, Tan DS et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813–824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.
10. Pralsetinib capsules, for oral use. United States prescribing information. [online]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf.
11. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol* 2014; 25(1): 138–142. doi: 10.1093/annonc/mdt495.
12. Mazieres J, Drilon AE, Mhanna L et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #9010.
13. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019; 30(20): 325–331. doi: 10.1093/annonc/mdy539.
14. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1473-0145(19)30691-6.
15. Pillai RN, Behera M, Berry LD et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2017; 123(21): 4099–4105. doi: 10.1002/cncr.30869.
16. Li BT, Shen R, Buonocore D et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(24): 2532–2537. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9777.
17. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #9504.
18. Friedlaender A, Drilon A, Weiss GJ et al. KRAS as a drugable target in NSCLC: rising like a phoenix after decades of development failures. *Cancer Treat Rev* 2020; 85: 101978. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101978.
19. Nusrat M, Roszik J, Holla V et al. Therapeutic vulnerabilities among KRAS G12C mutant (mut) advanced cancers based on co-alteration (co-alt) patterns. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): Abstract 3625.
20. Scheffler M, Ihle MA, Hein R et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occurring mutations in other oncogenic pathways. *J Thorac Oncol* 2019; 14(4): 606–616. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013.
21. Nagasaka M, Li Y, Sukari A et al. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev* 2020; 84: 101974. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101974.
22. Roman M, Baraibar I, Lopez J et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* 2018; 17(1): 33. doi: 10.1186/s12943-018-0789-x.

23. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L et al. The KRAS G12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2020; 10(1): 54–71. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1167.
24. Janne PA, Papadopoulos K, Ou I et al. A phase 1 clinical trial evaluating the pharmacokinetics (PK), safety, and clinical activity of MRTX849, a mutant-selective small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors. [online]. Available from: https://www.mirati.com/wp-content/uploads/AACR-NCI-EORTC-Clinical-Data-Presentation_Janne_October-2019-1-1.pdf.
25. Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of KRAS mutation in advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017; 8(29): 48248–48252. doi: 10.18632/oncotarget.17594.
26. Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM et al. Association of KRAS mutational status with response to pembrolizumab monotherapy given as first-line therapy for PD-L1-positive advanced non-squamous NSCLC in KEYNOTE-042. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 11): Abstract LBA4.
27. Fakih M, O'Neil B, Price TJ et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): Abstract 3003.
28. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.
29. Altmann DM. A Nobel prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens. *Immunology* 2018; 155(3): 283–284. doi: 10.1111/imm.13008.
30. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D et al. KRAS mutational status and efficacy in KEYNOTE-189: pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl 11): Abstract LBA5.
31. Andersen MH. Anti-cancer immunotherapy: breakthroughs and future strategies. *Semin Immunopathol* 2019; 41(1): 1–3. doi: 10.1007/s00281-018-0711-z.
32. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018; 29(1): 84–91. doi: 10.1093/annonc/mdx755.
33. Vadeedepay RK, Kharel P, Pandey R et al. Review of indication of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers* 2020; 12(3): 738. doi: 10.3390/cancers12030738.
34. Petruželka L. Imunoterapie nemalobuněčných karcinomů plic. [online]. Dostupné z: <https://www.worldmednet.cz/sk/imunoterapie-nemalobunecnch-karcinomu-plic-jak-dal-po-asco-2018/>.
35. Uruga H, Mino-Kenudson M. Predictive biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: PD-L1 and beyond. *Virchows Arch* 2021; 478(1): 31–44. doi: 10.1007/s00428-021-03030-8.
36. Lo Russo G, Moro M, Sommariva M et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade. *Clin Cancer Res* 2019; 25(3): 989–999. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1390.
37. Petruželka L. Jak, kdy a proč hodnotit léčebnou odpověď na léčbu imunoterapií „check point inhibitory“ při léčbě pokročilých nemalobuněčných plicních karcinomů (NSCLC). *Onkologie* 2019; 12(6): 278–281.
38. Foster CC, Pitroda SP, Weichselbaum RR. Beyond palliation: the rationale for metastasis-directed therapy for metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(9): 1510–1512. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.025.
39. Gentzler RD, Riley DO, Martin LW. Striving toward improved outcomes for surgically resectable non-small cell

- lung cancer: the promise and challenges of neoadjuvant immunotherapy. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(11): 109. doi: 10.1007/s11912-020-00969-w.
40. Sijja Ren, Chunguo Wang, Jianfei Shen et al. Neoadjuvant immunotherapy with resectable non-small cell lung cancer: recent advances and future challenges. *J Thorac Dis* 2020; 12(4): 1615–1620. doi: 10.21037/jtd.2020.03.44.
 41. Taube JM, Akturk G, Angelo M et al. The Society for Immunotherapy of Cancer statement on best practices for multiplex immunohistochemistry (IHC) and immunofluorescence (IF) staining and validation. *J Immunother Cancer* 2020; 8(1): e000155. doi: 10.1136/jitc-2019-000155.
 42. Rosenbaum M, Khosrowjerdi S, Kamesan V et al. The utility of PD-L1/CD8 dual immunohistochemistry for prediction of response to immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)31694-0/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)31694-0/fulltext).
 43. Fumet JD, Richard C, Ledys F et al. Prognostic and predictive role of CD8 and PD-L1 determination in lung tumor tissue of patients under anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 2018; 119(8): 950–960. doi: 10.1038/s41416-018-0220-9.
 44. Gettinger SN, Choi J, Mani N et al. A dormant TIL phenotype defines non-small cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3196. doi: 10.1038/s41467-018-05032-8.
 45. Steuer CE, Ramalingam SS. Tumor mutation burden: leading immunotherapy to the era of precision medicine? *J Clin Oncol* 2018; 36(7): 631–632. doi:10.1200/JCO.2017.76.8770.
 46. Fancello L, Gandini S, Pelicci PG et al. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: major advancements and challenges. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 183. doi:10.1186/s40425-019-0647-4.
 47. Merino DM, McShane LM, Fabrizio D et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: Phase I of the friends of cancer research TMB harmonization project. *J Immunother Cancer* 2020; 8(1): e000147. doi:10.1136/jitc-2019-000147.
 48. Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM et al. Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials. [online]. Available from: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S0923753419604370>.
 49. Ready N, Hellmann MD, Awad MM et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol* 2019; 37(12): 992–1000. doi: 10.1200/JCO.18.01042.
 50. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
 51. Langer C, Gadgeel S, Borghaei H et al. OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and outcomes for carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for nonsquamous NSCLC. [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)31109-8/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31109-8/abstract).
 52. Garassino MC, Gadgeel SM, Rodriguez-Abreu D et al. Evaluation of blood TMB (bTMB) in KEYNOTE-189: pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) with pemetrexed and platinum versus placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic nonsquamous NSCLC. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9521.
 53. Gibson, RG. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clinical Nutrition Supplements* 2004; 1(2): 25–31.
 54. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361(9356): 512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
 55. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164(3): 337–340. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
 56. Borody TJ, Warren EF, Leis SM et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(6): 475–483. doi: 10.1097/01.mcg.0000128988.13808.dc.
 57. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D et al. The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* 2018; 359(6382): 1366–1370. doi: 10.1126/science.aar6918.
 58. Routy B, Le Châtelier E, Derosa L et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2017; 359(6371): 91–97. doi: 10.1126/science.aan3706.
 59. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2017; 359(6371): 97–103. doi: 10.1126/science.aan4236.
 60. Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: a key inhibitor of the cancer immunity cycle. *Trends Immunol* 2017; 38(1): 20–28. doi: 10.1016/j.it.2016.10.002.
 61. Ventola CL. Cancer immunotherapy, part 3: challenges and future trends. *PT* 2017; 42(8): 514–521.
 62. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as 1L treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CYTISCAPE). [online]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/341630619_Primary_analysis_of_a_randomized_double-blind_phase_II_study_of_the_anti-TIGIT_antibody_tiragolumab_tira_plus_atezolizumab_atezo_versus_placebo_plus_atezo_as_first-line_1L_treatment_in_patients_with_P.
 63. Harjunpää H, Guillerey C. TIGIT as emerging immune checkpoint. *ClinExp Immunol* 2020; 200(2): 108–119. doi: 10.1111/cei.13407.
 64. Li Z, Jiang XZhang W. TRP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470(1): 197–204. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.032.
 65. US National Library of Medicine. First-in-human study of DS-1062a for advanced solid tumors. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401385>.
 66. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2016; 48(6): 607–616. doi: 10.1038/ng.3564.
 67. Li BT et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 414–419. doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.025.
 68. US National Library of Medicine. DS-8201a in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-expressing or -mutated non-small cell lung cancer (DESTINY-Lung01). [online].
 69. Ribas A, Hersey P, Middleton MR et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2): 336–341. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2323.
 70. Li T, Kung H-J, Mack PC et al. Genotyping and genomic profiling of non-small cell lung cancer: implications of current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31(8): 1039–1049. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3753.
 71. Udagawa H, Matsumoto S, Ohe Y et al. Clinical outcome of non-small cell lung cancer with EGFR/HER2 exon 20 insertions identified in the LC-SCRUM –Japan. *J Thorac Oncol* 2019; 14(10): S224.
 72. Consoli ML, Steinberg da Silva R, Nicoli JR et al. Impact of oral administration of *Saccharomyces boulardii* on gene expression of intestinal cytokines in patients undergoing colon resection. [online]. Available from: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0148607115584387>.
 73. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. [online]. Available from: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/bmj-gast/4/1/e000145.full.pdf>.



VÁŠ PARTNER V LÉČBĚ KARCINOMU PLIC

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.
Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.



▼ **Zkrácená informace o přípravku** • **ALECENSA 150 mg tvrdé tobolky. Účinná látka:** alectinibum **Indikace:** Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii. 1.) jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové křížky (ALK+), 2.) k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním, pokročilým NSCLC po předchozí léčbě kizotinibem. **Dávování a způsob podání:** Před zahájením léčby musí být stanoven ALK pozitivní status. Doporučená dávka přípravku Alecensa je 600 mg (čtyř 150 mg tobolek) podaná dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 1200 mg). **Pacienti se vstupní těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) mají dostávat úvodní dávku 450 mg dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 900 mg).** S léčbou přípravkem Alecensa se má pokračovat až do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Přípravek Alecensa se užívá perorálně. Tvrdé tobolky přípravku Alecensa mají být polkávány celé a nesmí se otvírat nebo rozpouštět a musí se užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na alectinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V klinických studiích s přípravkem Alecensa byly hlášený případy LD/neumoniitidy, hepatotoxicity, myalgie, elevace hladiny kreatinofosfátu (CPK), bradykardie, „gastrointestinální perforace a fotosenzitivizace. Pacienti mají být sledováni z důvodu plicních symptomů, které svědčí pro pneumonitidu. Podávání přípravku Alecensa má být ihned přerušeno u pacientů, kterým bylo diagnostikováno LD/neumoniitida a má být tvrdé ukončeno, pokud nejsou zjevně žádné další potenciální příznaky LD/neumoniitidy. Jaterní funkce včetně hladin ALT a AST a celkové hodnoty bilirubinu mají být monitorovány při zahájení a poté v průběhu prvních tří měsíců léčby po 2 týdnech s následným monitorováním po 3 měsících s častějšími testováním u pacientů, u nichž dojde ke zvýšení hladiny aminotransferáz a bilirubinu. Srdční frekvence a krevní tlak mají být monitorovány dle klinické indikace. „Pacienti mají být informováni ohledně známek a symptomů gastrointestinálních perforací a počení, aby uchráněli kontaktem lékařů v případě jejích výskytů. U pacientů, u kterých se objeví gastrointestinální perforace, má být zvaženo ukončení podávání alectinibu. **Klinicky významné interakce:** Na základě údajů in vitro je CPY3A4 primárním enzymem zprostředkávajícím metabolismus alectinibu i jeho hlavního účinného metabolitu M4. U pacientů souběžné užívání silné indukce/inhibitory CPY3A4 se doporučuje odpovídající sledování. Alectinib a M4 mohou potenciálně zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů P-glykoproteinu, doporučuje se proto přiměřené monitorování. Nelze zvláde vyloučit riziko indukce CPY2B6 a PXR regulovaných enzymů kromě CPY3A4. Účinnost souběžného podání antikoncepčních tablet může být snížena. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zácpa, edém, myalgie (včetně myalgie s muskuloskeletální bolestí), nauzea, průjem, anémie, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, vyrážka, fotosenzitivita a poruchy zraku. Závažné nežádoucí účinky: hepatotoxicita, zvýšená hladina CPK, LD/neumoniitida a akutní poškození ledvin. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že je nezbytné předtím otehotnění při léčbě přípravkem Alecensa. Pacientky ve fertilním věku, kterým je podáván přípravek Alecensa, musí užívat výsoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alecensa. Pacientky, které otehotní v průběhu léčby přípravkem Alecensa nebo během 3 měsíců po poslední dávce přípravku Alecensa, musí informovat svého lékaře a mají být poučeny o možném spojení plodu. V průběhu užívání přípravku Alecensa mají být matky upozorněny, aby nekojily. **Ústřední lekarský předpis:** Tvrdé tobolky **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu k ochráně před vlhkostí. **Dřížel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/16/1169/001, EU/1/16/1169/002. **Datum poslední revize:** 03/04/2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci po první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové křížky a/ u dospělých pacientů s ALK+ pokročilým NSCLC po předchozí léčbě kizotinibem. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku ALECENSA nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.***

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – Zkrácená informace o přípravku • **Účinná látka:** bevacizumabum. **Dřížel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem dutého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kaptecitabim je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kaptecitab. Bevacizumab přidávaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekalibilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než přediminoané z dladizových buněk. Bevacizumab v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekalibilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedřizákovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivací mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/ nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádium III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epiteliálním nádorem vaječníků, jevozdou nebo primárním nádorem pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemtacinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epiteliového nádoru vaječníků, jevozdou nebo primárním nádoru pobřišnice odlišného na platinu, který nebyl dosud léčen bevacizumabem nebo jiným inhibítorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptory VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomalním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epiteliového nádoru vaječníků, jevozdou nebo primárním nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibítorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptory VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a osiplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícími, rekurentními nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Předčlívlost na léčivu látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látku produkovanou ovariálními buňkami čínských krávy nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. **Těhotenství. Upozornění:** Zvláštní pozornost u pacientů s intraabdominálním žilním výtokem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášený případy zvažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končíí úmrtí), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a protěnuje), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulanty k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku thromboembolických příště nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvažít v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinelých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášený při užítí v neregistrovaném nitrožilním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky zvažovaném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, irinotekanu, kaptecitabinu, oxaliplatinu, asplatinu, paklitaxelu, doxorubicinu, interferonu alfa-2a a erlotinibu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malatu byla hlášena mikrogangiotická hemolytická anemie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky –gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismy, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekrotizace čelistí, aneurysmata a arteriální disekce“. Nejčastější nežádoucí účinky – neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, periferní senzorická neuropatie, astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifické bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní, paronychiom u pacientů s erlotinibem. **Dávování a způsob podání** – obecná doporučení. První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve velké nitrožilní infuzi. Jistiže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jistiže je dobře snášena infuze podáváná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní infuzi nebo bolusovou infuzí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glykolických. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti může být léčba buď trvale ukončena nebo dočasné pozastavena. **Doporučené dávkování** pro jednotlivé diagnózy: viz platný Souhm údajů o přípravku. Dostupná léčba pacientů: 1 – 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1 – 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C –8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte infuzní lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 8.1.2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Kontakt pro hlášení nežádoucího účinku: czesh_republic.pa_susar@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu/. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

▼ **ROZLYTREK 100 mg tvrdé tobolky, ROZLYTREK 200 mg tvrdé tobolky.** • **Zkrácená informace o přípravku** • **Účinná látka:** entrectinibum **Indikace:** Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofiny tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*), kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující nebo kde chirurgická resece může vyústit v závažnou morbiditu, kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibítorem *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby. Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *RGS-1* pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) před předchozí léčbou inhibitory *RGS-1*. **Dávování:** Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrectinibu jednou denně. Doporučená dávka entrectinibu pro pediatrické pacienty od 12 let je 300 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) jednou denně. Léčba nežádoucími účinky může vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek v případě stanovených nežádoucími účinky. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucími účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Způsob podání:** Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání. Tvrdé tobolky mají být polkávány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tobolky je velmi hořký. Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle, nemá se ale užívat spolu s grapefruitem ani grapefruitovou šťávou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášený kognitivní poruchy (včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací), případy měštravého srdečního selhání a případy prodloužení intervalu QTc. Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. U pacientů s příznaky nebo známými rizikovými faktory měštravého srdečního selhání je před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek třeba zhodnotit ejekční frakci levé komory. Pacienti s výchozím intervalem QTc delším než 450 ms, pacienti s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc a pacienti užívající léčbu přípravku prokazatelně prodlužující interval QTc nemají přípravku Rozlytrek užívat. V klinických studiích byly u některých pediatrických pacientů hlášený přípravek Rozlytrek hlášený krátký. Pacienti se známkami nebo příznaky krátké (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit. U pacientů léčených entrectinibem byla pozorována hyperurikémie. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. Přípravku Rozlytrek se má být použito pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby. Podrobné informace týkající se jednotlivých upozornění a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. **Klinicky významné interakce:** Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibítorem CPY3A4 zvyšuje koncentrace entrectinibu v plazmě a tím může zvyšovat nebo zvažovat nežádoucí účinky. U dospělých i pediatrických pacientů od 12 let je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibítorem CPY3A4. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 20 %) byly únava, zácpa, porucha chuti, úst, závrat, průjem, nauzea, porucha čich, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvracení, křečtiny v kreví, bolest, kognitivní poruchy, zrazení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (> 2 %) byly plicní infekce (5,2 %), dušnost (4,6 %) kognitivní porucha (3,8 %) a pleurální výpotek (2,4 %). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pacientky užívající přípravku Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky mají být poučeny, že se v případě otehotnění mají obrátit na lékaře. Není známo, zda se entrectinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenné dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno. **Balení přípravku:** Rozlytrek 100 (200) mg tvrdé tobolky v HDPE lahvičkách obsahujících 30 (90) tvrdých tobolek. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dřížel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1460/001, EU/1/20/1460/002. **Poslední revize textu:** 15.10.2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

Zkrácená informace o přípravku: TARCEVA® 100 mg potahované tablety, TARCEVA® 150 mg potahované tablety. Účinná látka: erlotinibum **Indikace:** Přípravek Tarceva je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi EGFR. Přípravek Tarceva je indikován k prevenci na udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivními mutacemi EGFR a stabilizaci nemoci po standardní chemoterapii první linie. Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Přípravek Tarceva je indikován k léčbě pacientů s nádory bez aktivních mutací EGFR v případě, že nejsou jiné možnosti léčby považovány za vhodné. Měly by být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. Přípravek Tarceva v kombinaci s gemtacinem je indikován u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování je nutno vzít v úvahu faktory související s dalšími předpisy. Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním. **Kontraindikace:** Vážná předčlívlost na erlotinib nebo na kteroukoli z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/ nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Je důležité, aby byl stav mutace EGFR stanoven u pacienta při zvažování léčby přípravkem Tarceva v 1. linii léčby nebo v udržovací léčbě u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC. **Hodnotné informace naleznete v SPC v části 4.4.** Kůrkávek je třeba doporučit přerušit kůrkávek, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/ nebo progresivních nevysvětlitelných plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyloučení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Pokud je potvrzena diagnóza ulcerativní keratitidy, má být léčba přípravkem Tarceva přerušena nebo ukončena. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalcémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášený případy jaterního selhání (včetně fatálního). Zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu u pacientů, kteří současně s přípravkem Tarceva užívají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/ nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulit. Byly hlášený pruritus, puchýřnaté nebo exfoliativní kóžní změny, včetně vzácných případů podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (toxickou epidermální nekrolýzu), které v některých případech byly fatální. Při podávání přípravku Tarceva byly pozorovány oční poruchy včetně abnormálního růstu řas, suché keratokonjunktivitidy nebo keratitidy. Ve výjimečných případech byly hlášený případy perforace nebo ulcerace rohovky. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/ nebo ledvin. „Pacient se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbou glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Klinicky významné interakce:** Při kombinování erlotinibu se substráty CPY3A4 je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Silné induktory aktivity CPY3A4 zvyšují metabolismus erlotinibu a signifikantně snižují koncentrace erlotinibu v plazmě. Neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy, s H2 antagonisty a antacidy. Přípravky, které ovlivňují pH v horní části trávicího traktu, mohou ovlivnit rozpustnost erlotinibu a tím jeho biologickou dostupnost. Platění obsahují látky a neměly by být podávány pacientům se vzácnými dědičnými problémy, jako je intolerance galaktózy, vrozená defekce laktázy nebo malabsorbce glukózy a galaktózy. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka, průjem a abnormální funkční jaterní testy. **Další nežádoucí účinky:** infekce, anorexie, dysfonie, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, renální insuficience, keratitida, konjunktivitida. **Těhotenství a kojení:** Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa. Ženy v plodném věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otehotnění. Během terapie a nejméně dva týdny po jejím ukončení je zapotřebí používat vhodné antikoncepční metody. U léčbě těhotných žen by mělo být pokračováno jen tehdy, jestliže možný prospěch z léčby pro matku převáží riziko pro plod. Není známo, zda se erlotinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Možné riziko pro kojence není známo, a proto ženám užívajícím přípravek Tarceva má být doporučeno nekrmit během terapie a nejméně po dobu 2 týdnů po poslední dávce. **Dávování a způsob podávání:** Doporučená denní dávka přípravku Tarceva užitá nejméně jednou hodinu před nebo dvě hodiny po jídle je 150 mg při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic a 100 mg kombinaci s gemtacinem při léčbě nádoru pankreatu. Pacient je nutně snést dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 x 150 mg erlotinibu, 30 x 100 mg erlotinibu. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. **Datum poslední revize textu:** 22. 2. 2021. **Registrační číslo:** EU/1/05/311/002, EU/1/05/311/003. **Dřížel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v 1. linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC s aktivními mutacemi EGFR a u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii. Podrobné informace o úhradě naleznete na www.SUKL.cz. U úhrady v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. **Kontakt pro hlášení nežádoucího účinku:** czesh_republic.pa_susar@roche.com. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

▼ **TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok** • **Zkrácená informace o přípravku** • **Účinná látka:** atezolizumabum **Indikace:** *Utelatální karcinom:* Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a je jejich nádory mají expres PD-L1 ≥ 5 %. *Nemalobuněčný karcinom plic:* 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutaci nádoru má být také podávána celná léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamčným NSCLC. U pacientů s aktivními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností celné léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamčným NSCLC bez aktivních mutací EGFR nebo bez přestávky ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expres PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buňkách (TC) nebo ≥ 10 % na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestávami ALK. *Malobuněčný karcinom plic:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s edenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. *Hepatocelulární karcinom:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekalibilním hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud nebyli systémem léčby. **Dávování:** *Monoterapie:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. *V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg, a po něm bevacizumab. *V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává náhle ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. *V kombinaci s karboplatinou a etoposidem:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje karboplatina, a pak etoposid formou intravenózní infuze v den 1. Etoposid se dále podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. *V kombinaci s bevacizumabem:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg, po které následuje bevacizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podané formou intravenózní infuze každé tři týdny. **Způsob podání:** Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde k progresi onemocnění, ke ztrátě klinického přínosu nebo k nevladatelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhm údajů o přípravku - SPC). Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucími účinky naleznete v SPC. Pacienti v první linii ALK a první linii NSCLC mají být léčby vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnějšího zjevné zistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podáváného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. *Byly pozorovány imunitní podmiěné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.* Většina imunitně podmiěných nežádoucími účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/ nebo podpoře péče. Při podezření na imunitně podmiěné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podoba závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmiěných nežádoucími reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby i nosl stále u sebe. **Opatření specifická pro použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených bevacizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášený případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jinykových varik a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraníme katabolismem, neobkávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva dle lze použít k léčbě imunitně podmiěných nežádoucími účinky po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) monoterapie byly únava, snížení chuti k jídlu, nauzea, horečka, vyrážka, kašel, průjem, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, astenie, zvracení, pruritus, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. *Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 20 %) atezolizumabu v kombinaci s jinými látkami* byly anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, průjem, alopecie, zácpa, snížení chuti k jídlu a „periferní neuropatie. Imunitně podmiěné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 10 % pacientů, zahrnovaly hypertenzi, U < 5 % pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, „diabetes mellitus a hypertyreie. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofytlidza, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a „těžké kóžní nežádoucí účinky. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíci po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinicky šaz žen nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojenní nebo k nevladatelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhm údajů o přípravku - SPC). **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým akvaramiem odhazujícím víčkem obsahující 200 mg koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C -8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte infuzní lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Dřížel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001. **Poslední revize textu:** 30.04.2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNC.SUKL 1X20ML (kód SUKL: Q222491) je v monoterapii hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. U úhrady v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNC.SUKL 1X14ML (kód SUKL: Q238583) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek**

[illegible]

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

Doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Jihlava

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
MUDr. Roman Goněc

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwientka, Ph.D., Olomouc
Doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2021

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Lucie Pokorná

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2020 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 25. 5. 2021

ROZLYTREK[®]

entrectinib

NOVINKA

NYNÍ SCHVÁLEN V EU¹

První schválená terapie pro obě indikace:



**ROS1
pozitivní NSCLC**



**NTRK fúzně
pozitivní nádory**

s prokázanou systémovou a intrakraniální účinností včetně pacientů s přítomností CNS metastáz.¹⁻⁵

ROZLYTREK 100 mg tvrdé tablety, ROZLYTREK 200 mg tvrdé tablety. • Zkrácená informace o přípravku • **Účinná látka:** entrectinibum **Indikace:** Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofinního tyrosinkinázového receptoru (*NTRK*), kteří mají onemocnění, které je lokálně pokročilé, metastazující nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby. Přípravek Rozlytrek je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory *ROS1*. **Dávkování:** Doporučená dávka pro dospělé je 600 mg entrectinibu jednou denně. Doporučená dávka entrectinibu pro pediatrické pacienty od 12 let je 300 mg/m² plochy povrchu těla (BSA) jednou denně. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné vysazení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Rozlytrek v případě stanovených nežádoucích účinků. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem Rozlytrek do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Způsob podání:** Přípravek Rozlytrek je určen k perorálnímu podání. Tvrdé tablety mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tablety je velmi hořký. Přípravek Rozlytrek lze užívat nezávisle na jídle, nemá se ale užívat spolu s grapefruitem ani grapefruitovou šťávou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V rámci klinických studií přípravku Rozlytrek byly hlášeny kognitivní poruchy (včetně zmatenosti, změn psychiky, zhoršení paměti a halucinací), případy městnavého srdečního selhání a případy prodloužení intervalu QTc. Pacienti mají být informováni o možnosti kognitivních změn při léčbě přípravkem Rozlytrek. U pacientů s příznaky fraktur (např. bolest, porucha chůze, porucha hybnosti, deformace) je třeba neprodleně vyšetřit. U pacientů léčených entrectinibem byla pozorována hyperurikémie. Před zahájením léčby přípravkem Rozlytrek a pravidelně během léčby mají být vyšetřeny hladiny kyseliny močové v séru. Přípravek Rozlytrek má být použit pouze tehdy, pokud nejsou jiné vhodné možnosti léčby. Podrobné informace týkající se jednotlivých upozornění a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. **Klinicky významné interakce:** Souběžné podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A zvyšuje koncentrace entrectinibu v plazmě a tím může zvyšovat četnost nebo závažnost nežádoucích účinků. U dospělých i pediatrických pacientů od 12 let je třeba se vyvarovat souběžného podávání přípravku Rozlytrek se silným nebo středně silným inhibitorem CYP3A. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly únava, zácpa, porucha chuti, otok, závrať, průjem, nauzea, porucha čiti, dušnost, anémie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi, bolest, kognitivní poruchy, zvracení, kašel a horečka. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ($\geq 2\%$) byly plicní infekce (5.2 %), dušnost (4.6 %), kognitivní porucha (3.8 %) a pleurální výpotek (2.4 %). **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Rozlytrek se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pacientky užívající přípravek Rozlytrek mají být poučeny o možném riziku pro plod. Pacientky mají být poučeny, že se v případě otěhotnění mají obrátit na lékaře. Není známo, zda se entrectinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Rozlytrek přerušeno. **Balení přípravku:** Rozlytrek 100 (200) mg tvrdé tablety v HDPE lahvičkách obsahujících 30 (90) tvrdých tabletek. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační čísla:** EU/1/20/1460/001, EU/1/20/1460/002 **Poslední revize textu:** 15.10.2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Rozlytrek, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Reference: 1. Rozlytrek, Souhrn údajů o přípravku 15. 10. 2020. 2. De Braud F et al., ESMO 2019, Poster Discussion #1488PD; Ann Oncol 2019; 30 (suppl_5): v602-v660. 10.1093/annonc/mdz260. 3. Doebele RC et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 271-282. 4. Drilon A et al., Lancet Oncol 2020; 21(2): 261-270. 5. Rolfo CD et al., ASCO 2020; J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605).



TECENTRIQ[®] ▼

atezolizumab

UDĚLEJTE VÍCE PRO SVÉ PACIENTY S KARCINOMEM PLIC



2L NSCLC: Přípravek TECENTRIQ[®] jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku TECENTRIQ[®].²

1L nsq NSCLC: Přípravek TECENTRIQ[®] je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek TECENTRIQ[®] v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.²

1L nsq NSCLC: Přípravek TECENTRIQ[®] je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK.²

1L NSCLC: Přípravek TECENTRIQ[®] je v monoterapii indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají expresi PD-L1 $\geq 50\%$ u nádorových buněk (TC) nebo $\geq 10\%$ u tumor infiltrujících imunitních buněk (IC) a nemají aktivační mutace EGFR nebo ALK.^{2,3}

Nová indikace



1L SCLC: Přípravek TECENTRIQ[®] je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic.²

TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok. • **Zkrácená informace o přípravku** • **Účinná látka:** atezolizumab. **Indikace 840 mg: Urotelální karcinom:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. **Nemalobuněčný karcinom plic:** 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq. 2) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buněk (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. **Triple negativní karcinom prsu:** Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Indikace 1200 mg: Urotelální karcinom:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. **Nemalobuněčný karcinom plic:** 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ u nádorových buněk (TC) nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buněk (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. **Malobuněčný karcinom plic:** Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. **Hepatocelulární karcinom:** Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuzivali systémovou léčbu. **Dávkování 840 mg: monoterapie:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny nebo 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny. **Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii mTNBC:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podaná formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m². Během každého 28denního cyklu je přípravek Tecentriq podáván ve dnech 1, 15 a nab-paklitaxel je podáván ve dnech 1, 8 a 15. **Dávkování 1200 mg: monoterapie:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávaná i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní injekce nebo bolus. **V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou:** doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg, a po něm bevacizumab. **V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou:** doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. **V kombinaci s karboplatinou a etoposidem:** doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje karboplatina, a pak etoposid formou intravenózní infuze v den 1. Etoposid se dále podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. **V kombinaci s bevacizumabem:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg, po které následuje bevacizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podané formou intravenózní infuze každé tři týdny. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nevládnutelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti v první linii UK, první linii NSCLC a pacienti s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovanými testy. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilní při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpoře péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích účinků a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Opatření specifická pro použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jivových vajíček a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné farmakokinetické interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejzávažnějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, horečka, vyrážka, kašel, průjem, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, astenie, závratě, pruritus, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádoru anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, alopecie, zácpa, snížená chuť k jídlu a "periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, "diabetes mellitus a hypertenze. U $< 1\%$ pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a "těžké kožní nežádoucí účinky. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. U použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojenče. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhacím víčkem (1200 mg) obsahující 20 ml koncentráту pro infuzní roztok nebo plastovým šedým (840 mg) odtrhacím víčkem obsahující 14 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registrace rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrace číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002. **Poslední revize textu:** 30.04.2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNC.SOL.1X20ML (kód SUKL: 0222461) je v monoterapii hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. U úhrady v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNC.SOL.1X14ML (kód SUKL: 0238553) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadoucucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * Všímejte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. Rozhodnutí SUKL, č.j. suk34976/2020, ze dne 7. 2. 2020. NPM 13. 2. 2020. 2. SPC TECENTRIQ datum poslední revize textu 30. 04. 2021. 3. Roche media releases: Roche's Tecentriq approved by European Commission as a first-line monotherapy treatment for people with a type of metastatic non-small cell lung cancer, dostupné na www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-05-05.htm.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

