

# 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.<sup>1</sup>, Třebický F.<sup>2</sup>, Fanta J.<sup>3</sup>, Opálka P.<sup>1</sup>, Pauk N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika pneumologie 3. LF UK a FN Bulovka

<sup>2</sup> Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a FN Bulovka

<sup>3</sup> 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 – časná 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 záchytu 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 kuřaček 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 záchytu 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  $\leq 1$  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  $\leq 2$  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–III A, 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.

Neoadjuvantní 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 LUN-GTECH (NCT01795521) [29], jejichž výsledků se pravděpodobně dočkáme koncem roku 2021.

I přes kurativní záměr SBRT v léčbě pacientů s NSCLC v časném stadiu (zejména pak NOMO) 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].

**Neresekabilní 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 progresse (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 placebo 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 neresekabilním 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 nesouroudou skupinu pacientů. Novým standardem terapie neresekabilního NSCLC ve stadiu III je chemoradioterapie s následným podáváním durvalumabu.

### Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the t 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Cahan WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 39: 555–572.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. Nagasaka M, Gadgeel 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.
19. 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](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.2015036.
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 endpoint analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. [online]. Available from: [https://www.analsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42362-2/fulltext](https://www.analsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42362-2/fulltext).
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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_cs.pdf).