

Vyhledávání a management časných stadií karcinomu plic

Daniel Krejčí, Norbert Pauk

Klinika pneumologie, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

Plicní karcinom je agresivní onemocnění s velmi špatnou prognózou, která se odvíjí od klinického stadia v době diagnózy. Záchyt nižších stadií je cílem programů časného záchytu karcinomu plic a představuje šanci na případné vyléčení či delší přežití pacienta. V terapii časných stadií je preferována radikální chirurgická léčba, případně radioterapie. Řada pacientů se nevyhne ani indukční či zajišťovací systémové léčbě, jakou je chemoterapie. Aktuální data klinických studií podporují také zapojení imunoterapie a cílené léčby v této indikaci. Článek shrnuje poznatky v diagnostice a léčbě časných stadií zejména nemalobuněčného plicního karcinomu.

Klíčová slova: časně stadium, plicní karcinom.

Identification and management of early-stage lung cancer

Lung cancer is known as aggressive disease with poor prognosis which correlates with the baseline tumour clinical stage. Screening programs aim to identify lung cancer in early-stages to increase survival. Surgery is preferred treatment modality, but radiotherapy can be equal option, too. In some patients we administer the adjuvant or induction treatment like chemotherapy. Immunotherapy and targeted therapy have also big potential in early setting according to the actual data. This article reviews identification and treatment possibilities of the early-stage non-small cell lung cancer.

Key words: early-stage, lung cancer.

Úvod

Nemalobuněčný i malobuněčný plicní karcinom má obecně velmi špatnou prognózu. Zejména u převažujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC; non-small cell lung cancer) se však doba přežití může výrazně lišit v závislosti na klinickém stadiu (1). 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 ve 24 % a metastatický NSCLC pak v 55 % (1, 2). Léčebná strategie generalizovaného NSCLC je i přes veškeré pokroky stále nekurativní. U časných stadií NSCLC je ale snaha o primárně kurativní výkon a terapeutický standard představuje radikální chirurgická

resekce (3). V případě inoperability je u časných stadií NSCLC preferována radikální radioterapie, pomocí které můžeme dosáhnout obdobných výsledků přežití za cenu vyššího rizika lokoregionální recidivy (4, 5).

Epidemiologie

Dle dat databáze GLOBOCAN 2020 (Global cancer statistics 2020) je odhadována celosvětová incidence karcinomu plic 2,2 milionu (11,4 %) těsně na druhém místě za karcinomem prsu (2,3 milionu; 11,7 %). Mortalitou si však plicní karcinom dlouhodobě globálně drží první příčku s hodnotou kolem 1,8 milionů za rok (18 %). U mužů je karcinom plic nejčastější malignitou (14,3 %) a zároveň hlavní příčinou smrti (21,5 %), u žen se s incidencí drží na třetím místě (8,4 %) a mortalitou na druhém

(13,7 %) (6). V České republice bylo v roce 2018 celkem diagnostikováno 6452 nových případů a 5398 pacientů na karcinom plic zemřelo. V přepočtu na 100 000 převažují muži s incidencí 79,2 vs. ženy 42,79. Graf 1 znázorňuje absolutní incidence a procentuální zastoupení jednotlivých klinických stadií v České republice v roce 2018 (Graf 1) (7).

Prevence

Plicní karcinom je majoritně preventabilní onemocnění. Hlavním rizikovým faktorem je kouření cigaret. Odhadem 70–90 % diagnóz plicního karcinomu je následkem aktivního nikotinu (8). Dalším významným rizikovým faktorem zejména v České republice je expozice radonu (9). Dále jsou to pak různé profesionální expozice, znečištění ovzduší,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Daniel Krejčí, daniel.krejci@bulovka.cz

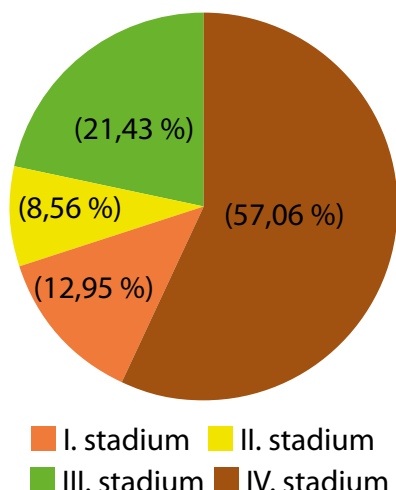
Klinika pneumologie, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(6): 277–283

Článek přijat redakcí: 10. 9. 2021

Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2021

Graf 1. Klinická stadia plicního karcinomu v České republice za rok 2018 (data převzata z www.svod.cz)



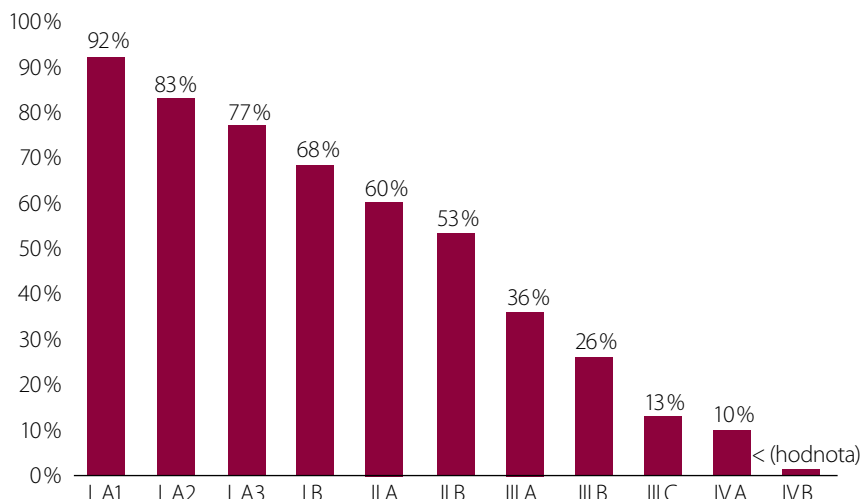
alkohol, virová onemocnění a v neposlední řadě pasivní kouření. Primární prevence je založena na zamezení styku zejména s externími rizikovými faktory (10).

Screening

Souvislost špatné prognózy s pozdním zachytem již pokročilého plicního karcinomu byla předmětem odborných diskuzí již v 60. a 70. letech minulého století (Graf 2). V roce 1968, Wilson a Jungner sepsali základní principy screeningu pro Světovou zdravotnickou organizaci (11). Screening představuje testování člověka, který je v riziku, ale nejví známky dané nemoci. Cílem je časná detekce onemocnění optimálně ještě v kurabilním stadiu, která povede ke snížení mortality (12). Pravidelné skiagrafické kontroly hrudníku spolu s cytologickým vyšetřením sputa se poprvé staly nástrojem organizované detekce plicního karcinomu v rámci randomizované studie Northwest London Mass Radiography Service, která započala v roce 1960 (13). V 70. letech probíhaly tři velké randomizované studie ve Spojených státech – studie Memorial Sloan-Kettering, studie Johns Hopkins a Mayo Lung Project. Zmíněné studie studovaly velké skupiny kuřáků (mužů) taktéž za pomoci různě organizovaných skiagrafických vyšetření hrudníku a cytologie sputa. Ani jedna z nich však nevedla ke snížení mortality plicního karcinomu (14, 15, 16).

První srovnání nízkodávkové výpočetní tomografie (LDCT) se standardní skiagrafií bylo provedeno v rámci dvou japonských studií, kde LDCT mělo schopnost vyššího zachytu

Graf 2. Pětileté přežití pro NSCLC v závislosti na klinickém stadiu (data převzata z American Cancer Society 2017)



zejména prvních stadií plicního karcinomu (17, 18). Potřeba prokázat opodstatněnost screeningu a docílit redukce mortality plicního karcinomu vedla ke zformování největší klinické studie s LDCT. Americká studie „National Lung Screening trial“ (NLST) sledovala populaci 53 454 kuřáků nebo bývalých kuřáků (do 15 let abstinence) ve věku 55–74 let a s historií minimálně 30 balíčkoroků. Studie probíhala v letech 2002–2010 ve 33 specializovaných centrech. Cílové léze byly charakterizovány jako nekalcifikovaný nodule s velikostí minimálně 4 mm na LDCT nebo bez limitu velikosti na skiagramu hrudníku. LDCT resp. skiagram hrudníku byly prováděny jednou ročně po dobu tří let s následným prostým sledováním 3,5 roku. Pozitivní nález byl detekován ve 39,1 % LDCT a 16 % skiagramů hrudníku, přičemž plicní karcinom byl prokázán ve 3,6 % a 5,5 %. Míra falešně pozitivních výsledků byla tedy vysoká, nicméně důležitým faktem byly rozdíly v zachytu jednotlivých klinických stadií (Tab. 1). 63 % LDCT zachytů plicního karcinomu bylo ve stadiu I. Avšak nejdůležitějším závěrem této studie je dosažení 20% redukce rizika specifické mortality (19). Druhou největší byla randomizovaná nizozemsko-belgická populační studie NELSON, která srovnala screening s LDCT oproti standardu (žádný screening). Celkem bylo do studie zapojeno 15 792 kuřáků nebo bývalých kuřáků ve vysokém riziku, tj. s historií min. 15 balíčkoroků. Účastníci s průměrným věkem 59 let byli v 84 % muži a v 55 % aktivní kuřáci. Hlavní rozdílem proti NLST byla metodika měření, protože v studii NELSON byla použita měření objemu a tzv.

Tab. 1. Distribuce klinických stadií diagnostikovaného plicního karcinomu ve studii NLST (19)

7 th TNM	Pozitivní LDCT	Pozitivní skiagram hrudníku
I. A	329 (51,8 %)	90 (32,7 %)
I. B	71 (11,2 %)	41 (14,9 %)
II. A	26 (4,1 %)	14 (5,1 %)
II. B	20 (3,1 %)	11 (4,0 %)
III. A	59 (9,3 %)	35 (12,5 %)
III. B	49 (7,7 %)	27 (9,8 %)
IV	81 (12,8 %)	57 (20,7 %)
Celkem	635 (100 %)	275 (100 %)

„volume doubling time“. Screeningová LDCT byla provedena v roce 1, 2, 4 a 6,5 poté následovala prostá dispenzarizace. Na LDCT bylo zachyceno okolo 50 % plicních karcinomů v časném stadiu (65–70 % ve stadiu IA) ve srovnání s kontrolní skupinou se 70 % nálezů ve stadiích III a IV. Studie NELSON prokázala významnou redukci rizika specifické mortality o 26 % u mužů a dokonce až o 61 % u žen po deseti letech systematického screeningu plicního karcinomu s LDCT (19, 20).

Management plicních uzlů

Náhodné nálezy plicních uzlů jsou častým tématem radiologických a pneumologických diskuzí. Zajímá nás zejména, zdali se nemůže jednat o malignitu. Zároveň však nechceme pacienta zbytečně vystavit přemíře vyšetření, pokud to není opravdu nezbytné. V rozhodování o povaze plicních uzlů máme k dispozici řadu klinicko-radiologických doporučení. Jedním takovým jsou například v roce 2017 aktualizovaná doporučení Fleischnerovy společnosti (Tab. 2 a Tab. 3). Je nutno podotknout, že algoritmy nejsou adaptovány na výstupy

Tab. 2. Doporučení Fleischnerovy společnosti k managementu náhodně detekovaných solidních plicních nodulů (volně přeloženo a adaptováno) (21)

Noduly	< 6 mm (< 100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	> 8 mm (> 250 mm ³)	Komentář
Solitární				
Nízké riziko*	rutinně nic	CT za 6–12 m (poté CT za 18–24 m ke zvážení)	CT za 3 m; PET/CT nebo biopsie	Noduly < 6 mm nevyžadují další sledování.
Vysoké riziko*	možno CT za 12 m	CT za 6–12 m a CT za 18–24 m	CT za 3 m; PET/CT nebo biopsie	Uzel nejisté morfologie s lokalizací v horním laloku plíce kontrolujeme à 12 m.
Vícečetné				
Nízké riziko*	rutinně nic	CT za 3–6 m (poté CT za 18–24 m ke zvážení)	CT za 3–6 m (poté zvážet CT za 18–24 m)	Primárně hodnotíme ten nejpodezřelejší nodule.
Vysoké riziko*	možno CT za 12 m	CT za 3–6 m a CT za 18–24 m	CT za 3–6 m a CT za 18–24 m	

*pacient v nízkém či vysokém riziku karcinomu plíc

Tab. 3. Doporučení Fleischnerovy společnosti k managementu náhodně detekovaných subsolidních plicních lézí (volně přeloženo a adaptováno) (21)

Nodulus	< 6 mm (< 100 mm ³)	> 6 mm (> 100 mm ³)
Ground glass	rutinně nic	CT za 6–12 m pak à 2 roky do pěti let
Částečně solidní	rutinně nic	CT za 3–6 m; pokud je nález stacionární, kontrola s CT à 1 rok do pěti let
Vícečetné	CT za 3–6 m; pokud je nález stabilní, pak kontrola za 2 a 4 roky	CT za 3–6 m; další vyšetření nejpodezřelejších uzlů

screeningových vyšetření, nejsou vhodné pro pacienty se známým primárním tumorem a pro pacienty na imunosupresi (21). Další velmi podrobné hodnotící algoritmy uvádí například British Thoracic Society (BTS), American College of Chest Physicians (ACCP) (22, 23). Nicméně většina doporučení je založena spíše na obecných datech a jsou klinicky využívána spíše minoritně, uvádí se asi ve 40 %. Doposud se více méně spoléhá na individuální posouzení a klinický úsudek (24).

Po adaptaci národních programů časného zachytu plicního karcinomu je na základě výše uvedených dat možno očekávat vyšší zastoupení limitovaných stadií (19). Proto je problematika managementu plicních uzlů a časných stadií plicního karcinomu velmi aktuálním tématem.

Chirurgie v terapii NSCLC

Historicky první operace plicního karcinomu se uskutečnily ve 30. letech minulého století, rozsahem se jednalo o pneumonektomie (E. A. Graham, J. J. Nissen, R. H. Overholt) (25). S prohloubením zkušeností a rozvojem nových technik („sleeve“ resekce, bronchoplastiky a angioplastiky) se postupně začal rozsah výkonů limitovat. Na konci 50. a hlavně v 60. letech byly postupně upřednostněny lobektomie dosahující nižší perioperativní

mortality (26), lepší zachování plicních funkcí (27), lepší kvality života a v některých případech i delšího přežití (28). Další minimalizace směrem k sublobárním výkonům byla zpomalená výsledky randomizované klinické studie Lung cancer Study Group (ACOSOF 20030) publikovány v roce 1995, neboť u pacientů s periferními NSCLC T1N0 po anatomické segmentektomii se úmrtnost vyšplhala na 3 % a míra rekurence byla až 75 % oproti lobektomii s úmrtností 1 % (29, 30). Analýza real-world dat prokázala lepší přežití pacientů po lobektomii oproti segmentektomii (31). Nicméně dostupná metaanalýza dat proběhlých studií připouští srovnatelné přežití u tumorů s velikostí maximálně 2 cm jak po lobektomii, tak po sublobární resekci (32).

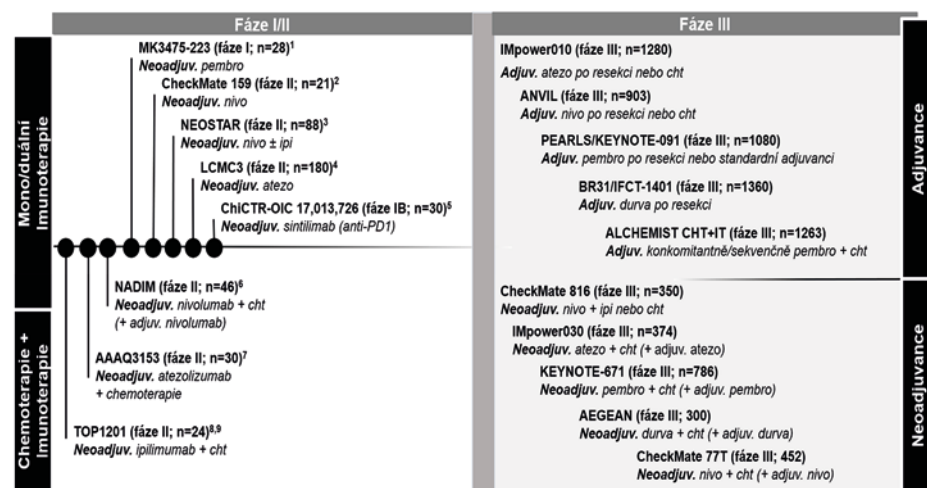
Mezi sublobární resekce obecně řadíme klínovitou resekci a anatomickou segmentektomii. Klínovitá resekce představuje operační výkon nerespektující anatomické poměry plíce a je považována za méně invazivní. Anatomická segmentektomie představuje zákrok, při kterém operátor systematicky oddělí požadovaný segment, který je vyjmut i s odpovídajícím cévním zásobením a lymfatickou drenáží. Tomu však odpovídá časová náročnost a vyšší riziko krvácení. Uvádí se, že segmentektomie je spojena s nižší rekurencí tumoru a je preferována zejména u tumorů horního laloku levé plíce

a apikálních segmentů dolních laloků obou plic (33, 34, 35). Data celé řady menších větších nerandomizovaných a retrospektivních studií zaměřených na přežití, lokální kontrolu či dobu bez recidivy naznačují, že sublobární resekce by mohly být alternativou pro pacienty s periferně lokalizovanými plicními noduly s průměrem optimálně ≤ 1 cm a charakterem subsolidní léze (29, 32, 36). Dle NCCN guidelines jsou dále sublobární výkony eventuálně doporučeny u pacientů se sníženou funkční rezervou plic (kompromisní resekce). U solidních uzlů a tumorů nad 2 cm je lobektomie standard terapie (37).

V otázce, zdali jsou limitované resekce opravdu přínosem pro pacienty s periferně lokalizovanými plicními tumory v časném stadiu, by mohly napovědět dvě velké aktuálně probíhající randomizované a prospektivní studie. Americká studie CALBG 140503 je multicentrická real-world studie fáze III s nábořem celkem 1 297 pacientů, která má za primární cíl prokázat noninferioritu přežití bez nemoci (DFS) u sublobární resekce (segmentektomie/wedge) vs. lobektomie v terapii pacientů s periferním plicním tumorem ≤ 2 cm. Sekundárními cíli jsou noninferiorita celkového přežití, lokální a systémové rekurence a odlišnost ve spirometrii 6 měsíců od operace (38). Japonská studie fáze III JCOG 0802 s nábořem 1 100 pacientů srovnává anatomickou segmentektomii a lobektomii. Primárním cílem je noninferiorita celkového přežití. Hlavními sekundárními cíli jsou noninferiorita DFS, lokální rekurence a odlišnosti spirometrie 6 a 12 měsíců od operace (39).

Neopomenutelným aspektem operativy plicního karcinomu je management regionálních lymfatických uzlin, protože nádorové postižení lymfatických uzlin má výrazný dopad na prognózu pacienta, na což upozornil Dr. Naruke v 70. letech a vytvořil první systém intratorakálních lymfatických uzlin (40). IASLC v roce 1996 stanovila minimální rozsah systematické disekce uzlin (SND) a sjednotila pohled na orientaci v systému intratorakálních uzlin. Vzápětí byl definován také standard kompletní (R0) resekce – mikroskopicky negativní resekční okraje, nepřítomné extrakapsulární šíření tumoru plus negativní patologický nález z odebraných lymfatických uzlin tří etáží mediastina (minimálně 1 lymfatická uzlina

Obr. 1. Imunoterapie v léčbě operabilního NSCLC – přehled klinických studií (archiv autora)



1. Bar et al. ASCO 2019; 2. Forde et al. N Engl J Med 2018; 3. Cascone et al. ASCO 2019; 4. Kwiatkowski et al. ASCO 2019; 5. Li et al. ASCO 2019; 6. Provencio et al. ASCO 2019; 7. Shu, et al. ASCO 2018; 8. Yi et al Clin Cancer Res 2017; 9. Yang et al Ann Thorac Surg 2018

subkarinní) a tří uzlin N1 (SND) (41). Možnost eventuálního omezení rozsahu SND zkoumala rozsáhlá americká randomizovaná studie ACOSOG Z0030 u pacientů indikovaných k resekci T1–2 N0 (nebo N1 mimo hilus) (30, 42). I když SDN přímo neovlivnila prognózu pacientů s NSCLC v časném stadiu je přesto preferovanou variantou vzhledem k nedokonalému preoperačnímu mediastinálnímu stagingu a zároveň tato metoda nezvyšuje morbiditu ani mortalitu. Až 18 % preoperativně nerozpoznaných N2 uzlin je zachyceno v rámci SND (43). Zdokonalení předoperačního vyšetření lymfatických uzlin by mohlo mít aditivní efekt k SND. U 30–50 % pacientů se preoperativním PET/CT mění staging a cíle terapie (44, 45). PET/CT však nejspíš není efektivní ve stagingu subsolidních lézí se solidní složkou o velikosti 3 cm a menší (46). Endosonografické metody EBUS a EUS jsou preferovanou variantou preoperačního stagingu mediastinálních lymfatických uzlin s vysokou senzitivitou, optimálně při kombinaci obou vyšetření (47).

Lobektomie spolu se systematickým stagingem lymfatických uzlin zůstává zlatým standardem v terapii resektabilních plicních tumorů. Jedná se o konstantně zdokonalovanou metodu kurativní chirurgie (torakotomie, VATS, RATS atd.) (3).

Systémová terapie u časných stadií plicního karcinomu

S cílem oddálit recidivu a prodloužit celkové přežití po kompletní resekcí NSCLC jsou zkoumány možnosti systémové terapie v adjuvantním či neoadjuvantním režimu.

Adjuvantní chemoterapie

V 90. letech byla provedena souborná metaanalýza dat 9387 pacientů z různých randomizovaných klinických studií týkajících se možného benefitu postoperační chemoterapie s platinovým dubletem, která oproti observaci ukázala HR 0,87 a potenciální prodloužení celkového přežití o 5 % (48). Mezinárodní, prospektivní, randomizovaná studie IALT (International adjuvant Lung Cancer trial) poté potvrdila statisticky významné prodloužení celkového přežití (HR 0,86 %; $P < 0,03$) a přežití bez nemoci (DFS) po aplikaci 3–4 cyklů chemoterapie s platinovým dubletem cisplatinou 240 mg/m² oproti observaci u pacientů po resekcí plicního karcinomu (klinické stadium I–III) (49). V roce 2008 byla publikována rozsáhlá metaanalýza dat pěti velkých klinických studií LACE (Lung adjuvant Cisplatin Evaluation) hodnotící význam adjuvantní chemoterapie (platinový dublet s cisplatinou) u více než 4 500 pacientů po kompletní resekcí plicního karcinomu – HR 0,89 (95 % CI 0,82–0,96, $p = 0,0043$) a benefit k pětiletému přežití byl 5,4 % ve prospěch chemoterapie. Zlepšení celkového přežití variovalo v závislosti na klinickém stadiu s benefitem zejména pro II (N1) and III (N2) (50). Adjuvantní terapie v řadě studií ukázala obecně benefit v celkovém přežití a přežití bez nemoci (DFS) u časných stadií NSCLC s absolutním benefitem k celkovému přežití 4–5 % oproti observaci. Standardem se staly 4 cykly zajišťovací chemoterapie, přičemž kombinace cisplatinu a vinorelbinu má obecně nejlepší data (50, 51). Dle ESMO je adjuvantní chemoterapie

s platinovým dubletem doporučeným standardem v pooperační léčbě NSCLC stadií II a III (52). U tumorů zachycených ve stadiu IB je efekt adjuvantní terapie dokumentován pouze v některých případech, zejména je-li primární léze ≥ 4 cm. U menších tumorů je riziko, že negativní efekt terapie převáží benefit. Proto je také zajišťovací terapie ve stadiu IB vždy ke zvážení (50, 52, 53).

Neoadjuvantní chemoterapie

Preoperativní podání chemoterapie naskýtá několik potenciálních výhod. Obecně se dá očekávat lepší tolerance cytostatik, šance na časnou terapii mikrometastáz a v neposlední řadě zmenšení tumoru a tím usnadnění indikace k operaci. Oproti robustním výsledkům studií u adjuvantní léčby neoadjuvance jednoznačně přesvědčivá data zatím nezískala. Například klinická studie fáze III NATCH porovnávala ve třech ramenech adjuvanci, neoadjuvanci a pouze chirurgii (54). Studie neprokázala benefit v přežití ani v jedné ze skupin. Důvodem je možná větší podíl klinických stadií I mezi účastníky. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group analyzovala data 15 randomizovaných studií o 2 500 pacientech (stadium IB–IIIA) s neoadjuvanci vs. samotná chirurgie se signifikantním prodloužením 5letého přežití o 5 % u neoadjuvance (HR 0,87, 95 % CI: 0,78–0,96, $p = 0,007$) (55). V klinické praxi je obecně možno o preoperativní chemoterapii uvažovat u vybraných pacientů s NSCLC v časném stadiu, kteří by mohli benefitovat například z redukce klinického stadia.

Biologická léčba u časných stadií plicního karcinomu

Imunoterapie

Vznik nádorového bujení je v imunokompetentním lidském organismu podmíněn obejitím řady kontrolních mechanismů, což v konečné fázi vyústí v imunotoleranci. Cílem imunoterapie je potom narušení této tolerance a vyvolání odpovídající imunitní reakce (56). „Escape“ mechanismus PD-L/PD-1 je aktuálně nejvíce prozkoumaný a je cílem většiny současných checkpoint inhibitorů (57). Předpokládá se, že k nastartování dostatečné odpovědi je třeba již určitá předchozí protinádorová aktivita. Inhibice CTLA-4 vede centrálně k aktivaci

efektorových buněk, čímž má potenciálně synergistický efekt s PD-1/PD-L1 blokátory (58). Také radioterapie (zejména hypofrakcionovaná) vykazuje určitý imunomodulační potenciál a jsou publikovány kazuistiky týkající se tzv. „abscopálního“ efektu (57, 59).

Recentně dosažené úspěchy imunoterapie v léčbě pokročilého NSCLC jsou výzvou ke zkoumání její účinnosti také u pacientů s časnými stadii NSCLC. Mnoho klinických studií má za cíl otestovat ten nejlepší možný terapeutický algoritmus. Obr. 1 je přehledem aktuálně probíhajících klinických studií, které zkoumají efekt imunoterapie v monoterapii, v dubletu s jiným checkpoint inhibitorem nebo případně v kombinaci s chemoterapií. To vše jak v neoadjuvanci tak v adjuvanci. V souvislosti zejména s testováním neoadjuvantní imunoterapie se v klinických studiích objevuje relativně nový cíl – patologický response. Tento parametr optimálně srovná stav předoperační biopsie a resekovaného tumoru nebo charakterizuje resekát dle přítomnosti nekrotizace či různorodé celulizace. IASLC v tomto směru vydala v lednu 2020 konkrétní doporučení (60).

Inhibitory tyrozinkináz

Paleta vyšetřovaných řídících mutací u NSCLC se recentně výrazně zvětšila v návaznosti na rostoucí počet nových cílených terapeutik. Z klinického hlediska mezi nejznámější detekované aberace řadíme mutace genu pro EGFR a ALK, jejichž průkaz je pro pacienta s pokročilým NSCLC spíše pozitivním prognostickým faktorem. V posledních letech byla publikována celá řada klinických studií dokumentujících léčebný úspěch zejména tyrozinkinázových inhibitorů, například klinické studie ALEX (61) a FLAURA (62). Potenciál tyrozinkinázových inhibitorů je předmět řady klinických studií také v adjuvanci.

V březnu 2021 byla publikována výsledná data randomizované klinické studie fáze III ADJUVANT CTONG1104. 222 pacientů po resekci EGFR pozitivního NSCLC ve stadiu IIA–IIIA bylo randomizováno (1 : 1) k aplikaci gefitinibu (250 mg, 1× denně, celkem 24 měsíců) vs. cisplatina plus vinorelbin (4 cykly). Gefitinib měl signifikantně delší medián DFS oproti chemoterapii (28,7 m vs. 18 m; $p = 0,005$), celkové přežití bylo prodlouženo nesignifikantně (63, 64). Mezinárodní, randomizovaná, multicent-

rická klinická studie fáze III ADAURA testovala podávání osimertinibu (80 mg 1× denně) po dobu maximálně tří let oproti placebu u pacientů po kompletní resekci NSCLC stadia IB–IIIA, u kterých byla vstupně prokázána přítomnost mutace genu EGFR (del19, L858R včetně komplexních mutací). Celkem bylo randomizováno 682 účastníků v poměru 1 : 1 a standardní adjuvantní chemoterapie s platinovým dubletem byla povolena. Primárním cílem bylo DFS (65). V rámci virtuálního kongresu ASCO 2020 byla prezentována první dvouletá data – DFS v rameni s osimertinibem 90 % oproti placebu s 44 %. Medián DFS pro osimertinib (stadium II–IIIA) nebyl dosažen, u placebo byl 20,4 měsíce (HR 0,17; $p < 0,001$) (66). FDA a EMA na základě dat studie ADAURA aktuálně schválila indikaci osimertinibu v adjuvanci u pacientů po kompletní resekci NSCLC (IB–IIIA) s prokázanou EGFR mutací del19 a nebo L858R. Asi nejkomplexnějším projektem v poslední době, který se zabývá terapeutickým algoritmem pro pacienty po kompletní resekci a po adjuvantní chemoterapii neskvamózního typu NSCLC (IB–IIIA), je platforma ALCHEMIST (The Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial). Skládá se ze čtyř studií (ALCHEMIST-Screening, ALCHEMIST-EGFR, ALCHEMIST-ALK, ALCHEMIST-nivo). Až 8000 pacientů bylo plánováno do první fáze ALCHEMIST-Screening, ve které probíhá genetické vyšetření poskytnutých vzorků na mutace EGFR a ALK. Výsledky pak rozhodnou o randomizaci do konkrétní prospektivní, dvojité zaslepené studie fáze III – s erlotinibem na dva roky vs. observace (EGFR), s crizotinibem na dva roky vs. observace (ALK) nebo s nivolumabem na jeden rok vs. observace (bez průkazu EGFR a LAK mutací). Primárním cílem jednotlivých randomizovaných studií je především celkové přežití, u nivolumabu pak ještě přežití bez nemoci. Výsledky aktuálně nejsou k dispozici (67, 68).

Radioterapie u časných stadií plicního karcinomu

Radikální radioterapie

Řada pacientů chirurgický zákrok odmítne nebo trpí komorbiditami, které neumožní radikální chirurgickou intervenci. Stereotaktická radioterapie (SBRT) je adekvátní alternativou

lobektomie zejména v terapii malých periferních plicních tumorů. Aplikací vysoké dávky radiace (> 6 Gy/1 frakci) v několika málo frakcích (max. 5 frakcí) je docíleno lokální kontroly tumoru a přežití pacienta s dobrou tolerancí léčby (69, 70). Systematická analýza publikovaných dat zaměřených na SBRT u periferně lokalizovaných NSCLC – stadium I prokázala po dvou letech celkové přežití asi 70 % a průměrnou míru lokální kontroly u 91 % pacientů (71). Navíc při SBRT nedochází k deterioraci plicních funkcí, a proto není kontraindikována ani u pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (72). Doposud nebyla publikována žádná kompletní prospektivní studie, která by přímo srovnala chirurgickou intervenci vs. SBRT u resekabilního NSCLC. Několik takových studií však právě probíhá – například americké studie POSITIVE a STABLE-MATES. Stereotaktická terapie je zvažována také u centrálně lokalizovaných menších plicních tumorů. Bezpečnost a proveditelnost zkoumá prospektivní klinická studie fáze II LUNGTECH (73), jejíž výsledků se pravděpodobně dočkáme koncem tohoto roku.

I přes kurativní záměr SBRT v léčbě pacientů s NSCLC v časném stadiu (zejména pak N0M0) je případná otázka benefitu kombinace se systémovou terapií stále nezodpovězena. Nemocní indikováni k SBRT bývají nezřídka inoperabilní pro řadu komorbidit a podání chemoterapie může být rizikem. Imunoterapie je obecně lépe tolerována a její potenciálně synergistický efekt s SBRT je předmětem zkoumání několika klinických studií. Například multicentrická, dvojité zaslepená klinická studie fáze III PACIFIC-4 analyzuje účinnost kombinace durvalumabu a SBRT oproti SBRT s placebem u NSCLC ve stadiu I–II (74).

Shrnutí a závěr

Je zjevné, že s nástupem screeningu lze očekávat nárůst počtu pacientů s NSCLC v časných stadiích, ale také se budeme muset umět vypořádat s celou řadou nejednoznačných nálezu. Sjednocení terapeuticko-diagnostických postupů bude proto zásadní v poskytování optimální péče o tyto pacienty. S tím v ruce by mělo dojít k rozšíření dostupnosti některých již standardních vyšetřovacích metod, jako jsou PET/CT a naváděné endobronchiální biopsie. Výhledově je také třeba počítat s nárůstem indikací k sublobárním chirurgickým výkonům

a nutností užší spolupráce s chirurgickými pracovišti. Vzhledem k úspěchům moderní biologické léčby u pokročilých stadií plicní-

ho karcinomu je jen otázkou času, než dojde k adaptaci této terapie také v časných stadiích ať už v indukčním či adjuvantním podání.

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

LITERATURA

- O'Sullivan B, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *The Lancet Oncology* 2017; 18(7): p. 849–851.
- Rami-Porta R, 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): p. 990–1003.
- Howington JA, 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(5 Suppl): p. e278S–e313S.
- van den Berg LL, et al. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): p. 826–831.
- Timmerman R, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama* 2010; 303(11): p. 1070–6.
- Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyžula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Multimediální podpora výuky klinických zdravotnických oborů: Portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [online]. [cit. 06. 04. 2021]; Available from: <https://portal.med.muni.cz/clanek-583-epidemiologie-zhoubnych-nadoru-v-ceske-republice.html>.
- Jassem J. Lung cancer: a preventable disease. *Transl Lung Cancer Res*, 2019; 8(Suppl 1): p. S1–S2.
- Tomášek L, et al. Study of lung cancer and residential radon in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9(3): 150–3.
- Venclíček O. Zevní rizikové faktory vzniku karcinomu plic u kuřáků. *Onkologie* 2020; 14(1): 45–46.
- Wilson JMG, Jungner G. Geneva: World Health Organization; 1968. Principles and practice of screening for disease.
- Sharma D, Newman TG, Aronow WS. Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. *Arch Med Sci* 2015; 11(5): 1033–43.
- Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23(4): 414–20.
- Berlin NI, et al. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(4): p. 545–9.
- Melamed MR, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86(1): p. 44–53.
- Xu GY, et al. Glutamate-induced losses of oligodendrocytes and neurons and activation of caspase-3 in the rat spinal cord. *Neuroscience* 2008; 153(4): p. 1034–1047.
- Kaneko M, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201(3): p. 798–802.
- Sone S, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351(9111): p. 1242–5.
- Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): p. 395–409.
- De Koning H, et al. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(10): p. S185.
- Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics* 2018; 38(5): p. 1337–1350.
- Gould MK, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): p. e93S–e120S.
- Callister ME, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70 Suppl 2: p. ii1–ii54.
- Tanner NT, et al. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. *Chest* 2017; 152(2): p. 263–270.
- Graham EA, Singer JJ. Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *Jama* 1984; 251(2): p. 257–60.
- Deslauriers J, et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(4): p. 1152–6; discussion 1156.
- Deslauriers J, et al. Long-term clinical and functional results of sleeve lobectomy for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92(5): p. 871–9.
- Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(6): p. 1782–8.
- 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): p. 615–22; discussion 622–3.
- Allen MS, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(3): p. 1013–9; discussion 1019–20.
- Whitson BA, et al. Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: a population-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(6): p. 1943–50.
- Fan J, 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): p. 661–8.
- Koike T, et al. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(2): 372–378.
- El-Sherif A, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8): 2400–2405.
- Lim E, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010; 65 Suppl 3: p. iii1–27.
- Schuchert MJ, et al. Oncologic outcomes after surgical resection of subcentimeter non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(6): 1681–7; discussion 1687–8.
- Jeon HW, et al. Sublobar resection versus lobectomy in solid-type, clinical stage IA, non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 215.
- Blasberg JD, Pass HI, Donington JS. Sublobar resection: a movement from the Lung Cancer Study Group. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10): 1583–93.
- Nakamura K, 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): 271–4.
- Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76(6): p. 832–9.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 25–33.
- Darling GE, 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 Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3): 662–70.
- Graham AN, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(2): 246–51.
- Kung BT, Yong TK, Tong CM. The Pearl of FDG PET/CT in Preoperative Assessment of Patients with Potentially Operable Non-Small-Cell Lung Cancer and its Clinical Impact. *World J Nucl Med* 2017; 16(1): 21–25.
- Farjah F, et al. A prediction model for pathologic N2 disease in lung cancer patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2013; 8(9): 1170–80.
- Suh YJ, et al. Utility of FDG PET/CT for Preoperative Staging of Non-Small Cell Lung Cancers Manifesting as Subsolid Nodules With a Solid Portion of 3 cm or Smaller. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214(3): 514–523.
- Sehgal IS, et al. Role of EBUS TBNA in Staging of Lung Cancer: A Clinician's Perspective. *J Cytol* 2019; 36(1): 61–64.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010): 899–909.
- 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): 351–60.
- Pignon JP, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552–3559.
- Indini A, et al. Novel treatment strategies for early-stage lung cancer: the oncologist's perspective. *J Thorac Dis* 2020; 12(6): 3390–3398.
- Postmus PE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl. 4): iv1–iv21.
- Strauss GM, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5043–51.
- Felip E, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3138–3145.
- Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383(9928): 1561–1571.
- Anichini A, et al. Immune Escape Mechanisms in Non Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*, 2020; 12(12).
- Doroshov DB, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2019; 25(15): 4592–4602.
- Chambers CA, et al. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 565–94.

59. Garelli E, et al. Abscopal effect in lung cancer: three case reports and a concise review. *Immunotherapy* 2019; 11(17): 1445–1461.
60. Travis WD, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15(5): 709–740.
61. Camidge DR, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): p. 1233–1243.
62. Soria JC, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017; 378(2): 113–125.
63. Zhong WZ, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 139–148.
64. Zhong WZ, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(7): 713–722.
65. Wu YL, 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.
66. 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. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract LBA5: Presented in pre-meeting press briefing on May 26, 2020.
67. Govindan R, et al. ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(24): 5439–44.
68. Sands J, et al. ALCHEMIST: Adjuvant targeted therapy or immunotherapy for high-risk resected NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15_suppl): p. TPS9077-TPS9077.
69. Potters L, 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): 326–32.
70. De Ruysscher D, Nakagawa K, Asamura H. Surgical and nonsurgical approaches to small-size nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal* 2014; 44(2): 483–494.
71. Soldà F, 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.
72. Widder J, 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.
73. Adebahr S, 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.
74. Robinson C, 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. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14(Suppl. 10): S630–S631.