

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

2.1 Nemalobuněčný karcinom

Podání chemoterapie s radikálním léčebným záměrem (průkazné prodloužení života)

2.1.1 Nádory klinického stádia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby a radioterapie. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

2.1.2 Nádory klinického stádia IIIA a IIIB (v kombinaci s jinými léčebnými modalitami)

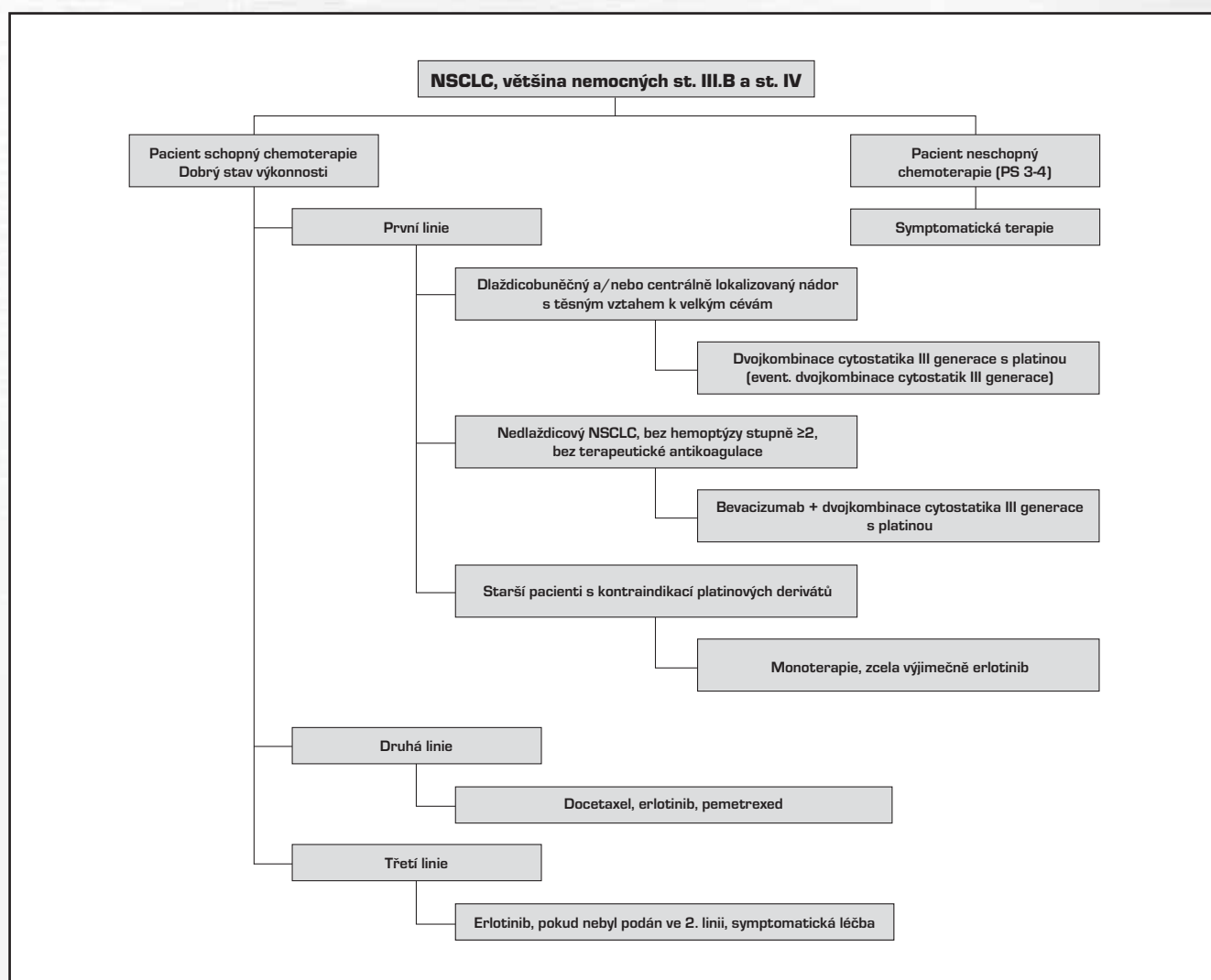
Nádory klinického stádia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie (před operací)

Nádory klinického stádia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radioterapií), popřípadě konkomitantní radiochemoterapie

Nádory klinického stádia IIIB – v kombinaci s radioterapií, výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem

2.1.3 Po provedené kompletní resekci je u stadia IB, IIA, IIB a IIIA indikovaná adjuvantní chemoterapie.

2.1.4 Většina nemocných stádia IIIB a nemocní stadia IV s dobrým stavem výkonnosti a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.



S paliativním záměrem – 2. linie

2.1.5 Cytostatická léčba 2. linie, pokud 1. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi. Cíl je především symptomatická úleva, i když je prokázáno prodloužení přežití u nemocných vhodně indikovaných k chemoterapii. Doporučená je monoterapie, vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed, popřípadě erlotinib.

2.1.6 Biologická léčba a chemoterapie 3. linie jen zcela výjimečně při předcházející evidentní chemosenzitivě onemocnění (viz. schéma).

Použitá cytostatika

2.1.7 Léky s prokázanou účinností u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle platinový derivát + preparát III. generace. Počet cyklů 4–6, v neoadjuvantní indikaci 2–4. Po 2. cyklu je nutné přehodnocení k posouzení efektu léčby. Dávky a časování dle doporučených a platných protokolů.

Příklady chemoterapeutických kombinací:

- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + paklitaxel
- karboplatina + docetaxel
- cisplatina + docetaxel
- cisplatina + vinorelbine
- karboplatina + vinorelbine
- karboplatina + gemcitabin
- cisplatina + gemcitabin
- cisplatina + pemetrexed (u nemocných s NSCLC jiného morfolog. typu než dlaždicobuněčného)
- kombinace cytostatické léčby s bevacizumabem (viz v podkapitole Biologická léčba)

V indikaci adjuvantní chemoterapie se doporučují schémata:

- vinorelbine + platinový derivát
- paklitaxel + platinový derivát

Pokud nelze pro kontraindikace platinových derivátů podat léčbu kombinovanou, je možná monoterapie vinorelbinem, docetaxelem, paklitaxelem, gemcitabinem.

Tam, kde je špatný žilní systém se doporučuje podat perorální léčbu vinorelbinem v kombinaci s platinovým derivátem nebo monoterapii.

2.1.8. Biologická léčba (bevacizumab, erlotinib)**2.1.8.1 První linie léčby**

V první linii léčby je indikován bevacizumab v kombinaci s chemoterapeutickým režimem na bázi platiny u nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Kontraindikací jsou gravidita a alergie na složky přípravku. Pacienti by neměli mít v anamnéze hemoptýzu stupně 2 a vyšší, neměli by být v době zahájení léčby léčeni antikoagulancii.

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

Zcela výjimečně, pokud jsou jednoznačné kontraindikace konvenční cytostatické léčby a jsou předpoklady léčby ambulantní, lze podat erlotinib v monoterapii.

2.1.8.2 Druhá a třetí linie léčby

Erlotinib prokázal účinnost u nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic po selhání konvenční cytostatické léčby. U těchto nemocných je vhodné podání erlotinibu zvážit za předpokladu ambulantní léčby. Současné podávání chemoterapie a erlotinibu není vhodné. Zcela výjimečně lze podat erlotinib nemocným s NSCLC v 1. linii léčby, kteří jsou v dobrém klinickém stavu a je u nich kontraindikována konvenční chemoterapie.

2.1.9 Vybrané informace k biologické léčbě

2.1.9.1 Bevacizumab v léčbě NSCLC

Bevacizumab přidaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků (CHO) nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství.

Upozornění

V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě.

Hypertenze: korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové (nebo zhoršení stávající) hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot.

Arteriální tromboembolie: výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování

Doporučená dávka bevacizumabu je 7,5 mg/kg a 15 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 3 týdny podávaná ve formě intravenózní infuze.

Klinický přínos u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem byl prokázán jak pro dávku 7,5 mg/kg, tak pro dávku 15 mg/kg.

Bevacizumab se podává spolu s chemoterapeutickým režimem s platinou, a to až po 6 léčebných cyklů, po nichž se podává bevacizumab samotný až do progresu onemocnění.

První dávka bevacizumabu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. První dávka bevacizumabu má být podána po chemoterapii, všechny následující dávky mohou být podávány před nebo po chemoterapii.

O úhradě přípravku v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo k 30. 6. 2009 rozhodnuto.

2.1.9.2 Erlotinib v léčbě karcinomu NSCLC

Erlotinib je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Erlotinib se podává vždy až do progresu nebo do projevů nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky. Zcela výjimečně lze podat erlotinib nemocným s NSCLC v 1. linii léčby, kteří jsou v dobrém klinickém stavu a je u nich kontraindikována konvenční chemoterapie.

Kontraindikace

Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože u kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu nižší než u nekuřáků.

Silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahující třeza-lku tečkovanou) mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 (např. azolové anti-fungální látky [ketokonazol, itraconazol, vorikonazol], inhibitory proteáz, erytromycin nebo klaritromycin) mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současné léčby látkami tohoto typu.

V žádné prospektivní studii dosud nebyla definována podskupina nemocných, která by z léčby erlotinibem neměla prospěch. Při retrospektivní analýze studie BR.21 nebyl nalezen rozdíl mezi nemocnými s mutacemi EGFR a nemocnými bez mutací, výhoda léčby erlotinibem byla dokumentována i v podskupině nemocných mužů – kuřáků s dlaždicobuněčným karcinomem.

Dávkování

150 mg denně, při projevech toxicity redukce na 100 (50) mg denně (v případě kožní toxicity lze po odeznění příznaků zvážit event. zpětné zvýšení dávky).

2.2 Malobuněčný karcinom

S radikálním léčebným záměrem (průkazné prodloužení života)

2.2.1 Limitované onemocnění i extenzivní onemocnění

2. linie v případě, že 1. linií bylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi

S paliativním záměrem

2.2.2 Nemocní se stavem výkonnosti nižším než ECOG 2

2. linie tam, kde dochází k progresi během 1. linie

Použitá cytostatika a délka léčby

2.2.3 Léky s prokázanou účinností u malobuněčného karcinomu plic. Počet cyklů je zpravidla 4–6.

2.2.4 Volba léčby ve 2. linii:

- u nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trávající alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejméně po 3 měsících od ukončení chemoterapie 1. linie je možno použít stejné léky jako v 1. linii.
- u nemocných, u kterých nebylo dosaženo objektivní léčebné odpovědi 1. linií léčby nebo s relapsem v období kratším než 3 měsíce od skončení léčby 1. linie, je ve 2. linii nutno podat jiný chemoterapeutický režim.

2.2.5 Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

- cisplatina + etopozid
- karboplatina + etopozid
- cyklofosfamid + doxorubicin + etopozid
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin

- cisplatina + etopozid + ifosfamid
- karboplatina + etopozid + ifosfamid

2.2.6 Příklady chemoterapeutických použitelných až po selhání standardních kombinací

- cisplatina + paklitaxel
- karboplatina + paklitaxel
- cisplatina + irinotekan
- topotecan v monoterapii i. v. tam, kde je špatný i. v. přístup, možno podat topotecan perorálně

2.3 Maligní mezoteliom pleury

Nejvhodnější kombinace pro 1. linii léčby

- cisplatina + pemetrexed

Doporučení

Podávání chemoterapie v centrech s možností diagnostiky, operativy, radioterapie, lokální endobronchiální léčby a s možností řešení komplikací.

Literatura:

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:330 - 363.
2. Ardizzoni A, Hansen HH, Dombrowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15:2090-2096.
3. American Society of Clinical Oncology: Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, 15:2996-3018.
4. Domont J., Soria J.Ch., and Le Chevalier T: Adjuvant Chemotherapy in Early -Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 2005,32:279-283.
5. Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1999, 25: 99-206.
6. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
7. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Third-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
8. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 2005, 23:427-442.
9. Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 658-667.
10. Perry, M.C., Herndon, J.E., Eaton, W.L. et al.: Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J. Clin. Oncol.* 1998, 16:2466-2467.
11. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33..
12. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. et al.: Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:123-132
13. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
14. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vonorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl j. Med* 2005, 352: 2589-2597.
15. Sandler A et al, Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer., *NEW-ENGL-J-MED*, 2006, Volllss/ Pg. 355/24
16. Manegold C et al, Efficacy and safety results from BO17704, a randomised, placebo-controlled phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NS-CLC), *European Journal of Cancer Supplements*, Vol 5 No 4, Page 356.
17. Sculier J Pand Moro, Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2009, 33: 915-930.
18. Tisseo M, Ardizzoni A. Current Status of Second-Line Treatment and Novel Therapies for Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 764-772.
19. Fukoaka M, Wu YL, Thongorasert S, Yang ChH, Chu D. et al: Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS: IRESSA Pan Asia Study), ASCO 2009, abstrakt No. 8006