

## 8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

### 8.1 Nemalobuněčný karcinom

#### 1. linie:

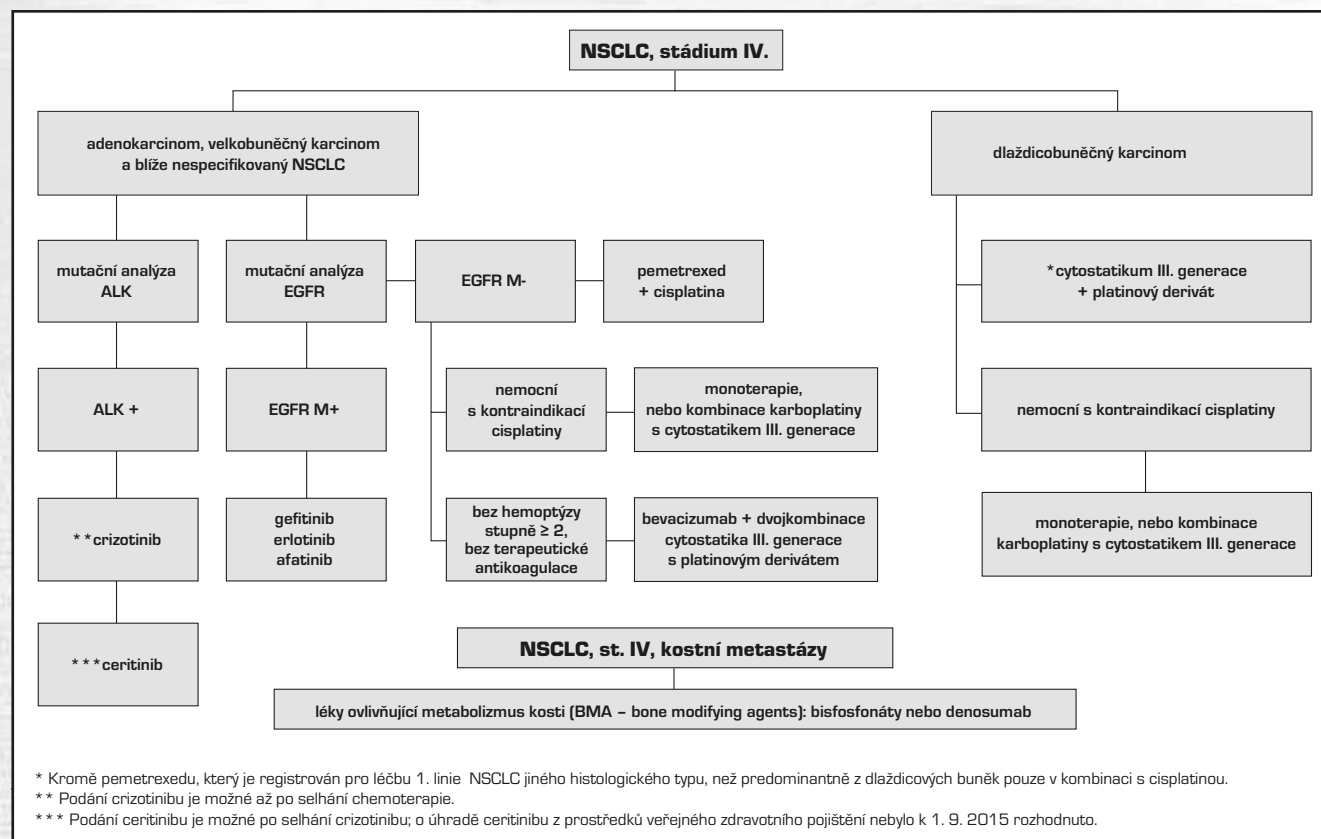
**8.1.1** Nádory klinického stadia IIA a IIB – pokud jsou kontraindikace chirurgické léčby. U těchto nemocných se chemoterapie kombinuje s radioterapií konkomitantně nebo sekvenčně. Výjimečně možno zvažovat neoadjuvantní chemoterapii.

**8.1.2** Nádory stadia IIIA a IIIB (v kombinaci s jinými léčebnými modalitami)

- nádory klinického stadia IIIA – neoadjuvantní chemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIA, které nejsou vhodné k radikální resekci – neoadjuvantní chemoterapie (před radio-terapií), nebo konkomitantní radiochemoterapie,
- nádory klinického stadia IIIB - v kombinaci s radioterapií. Výjimečně u indikované skupiny nemocných zvažovat i podávání chemoterapie event. chemoradioterapie s neoadjuvantním záměrem,
- u nemocných nevhodných k radikální radioterapii lze podávat chemoterapii samostatně – s paliativním záměrem.
- v případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením minimálně 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

**8.1.3** Po provedené kompletní resekci je u stadia IIA, IIB a IIIA indikovaná adjuvantní chemoterapie. Adjuvantní chemoterapii lze zvažovat i u stadia IB.

**8.1.4** Stadium IV u nemocných s dobrým stavem výkonnosti bez váhového úbytku většího než 10% tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.



**2. linie:**

**8.1.5** U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno po chemoterapii prodloužení celkového přežití.

Doporučena je monoterapie. Vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib, pokud nebyly podány v první linii.

U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, pokud nebyl podán v první linii.

Docetaxel a erlotinib jsou vhodné u všech histologických podskupin nemocných.

Crizotinib (Xalkori) je registrován pro léčbu nemocných s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

K léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linii je indikován nintedanib v kombinaci s docetaxelem. Nintedanib je inhibitor angiogeneze, působící na několik cílů, které hrají v regulaci angiogeneze roli. Blokuje 3 receptory pro růstový faktor: receptory pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1-3), receptory pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR-1-3).

K 1. 9. 2015 nebyla v ČR pro nintedanib stanovena úhrada.

**3. linie:**

**8.1.6** Inhibitor tyrozinkinázy EGFR, pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii.

Crizotinib (Xalkori), pokud nebyl použit ve 2. linii léčby.

**4. linie:**

**8.1.7** Po selhání crizotinibu je možné použít ceritinib (Zykadia), další selektivní inhibitor ALK registrovaný pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

**Použitá cytostatika**

**8.1.8** Léky s prokázanou účinností u nemalobuněčného karcinomu plic. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + léky s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, irinotekan, pemetrexed). Počet cyklů v adjuvanci 4-6, v neoadjuvantní indikaci 2-4. Po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby.

|  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu |
|--|----------------------------|---------------|--------|-----------------|
| <b>NSCLC – neoadjuvantní</b>   |                            |               |        |                 |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>                                       |                            |               |        |                 |
| paklitaxel   | 200                        | i.v.          | 1.     |                 |
| karboplatina   | AUC 6                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny       |
| <b>NSCLC – adjuvantní</b>  |                            |               |        |                 |
| <b>karboplatina/vinorelbin – p.o.</b>                                |                            |               |        |                 |
| vinorelbin   | 60                         | p.o.          | 1., 8. |                 |
| karboplatina   | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny       |
| <i>Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m<sup>2</sup> od 2. cyklu</i> |                            |               |        |                 |
| <b>cisplatina/vinorelbin – p.o.</b>                                  |                            |               |        |                 |
| vinorelbin   | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                 |
| cisplatina   | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny       |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>                                       |                            |               |        |                 |
| paklitaxel   | 175                        | i.v.          | 1.     |                 |
| karboplatina   | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny       |

|  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den    | opakování cyklu          |
|--|----------------------------|---------------|--------|--------------------------|
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>   |                            |               |        |                          |
| paklitaxel   | 200                        | i.v.          | 1.     |                          |
| karboplatina   | AUC 6                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny                |
| <i>Počet cyklů v neoadjuvanci 2–4, v adjuvanci 4–6, po 2. cyklu je nutné přешetření k posouzení efektu léčby</i> |                            |               |        |                          |
| <b>NSCLC – paliativní: 1. linie</b>  |                            |               |        |                          |
| <b>cisplatina/vinorelbin</b>   |                            |               |        |                          |
| vinorelbin   | 25                         | i.v.          | 1., 8. |                          |
| cisplatina   | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>karboplatina/vinorelbin – p.o.</b>  |                            |               |        |                          |
| vinorelbin   | 60                         | p.o.          | 1., 8. |                          |
| karboplatina   | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>1. cyklus   |
|  | +                          |               |        |                          |
| vinorelbin   | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                          |
| karboplatina   | AUC 5                      | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/vinorelbin – p.o.</b>  |                            |               |        |                          |
| vinorelbin   | 80                         | p.o.          | 1., 8. |                          |
| cisplatina   | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>docetaxel/cisplatina</b>  |                            |               |        |                          |
| docetaxel  | 75                         | i.v.          | 1.     |                          |
| cisplatina   | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/gemcitabin</b>   |                            |               |        |                          |
| gemcitabin   | 1200                       | i.v.          | 1., 8. |                          |
| cisplatina   | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/IFS/mitomycin</b>  |                            |               |        |                          |
| mitomycin  | 8                          | i.v.          | 1.     |                          |
| cisplatina   | 50                         | i.v.          | 1.     |                          |
| ifosfamid  | 3000                       | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <b>cisplatina/pemetrexed</b>   |                            |               |        |                          |
| pemetrexed   | 500                        | i.v.          | 1.     |                          |
| cisplatina   | 80                         | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>4–6 cyklů   |
| <i>Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m<sup>2</sup></i>  |                            |               |        |                          |
| <b>pemetrexed v udržovací léčbě</b>  |                            |               |        |                          |
| pemetrexed   | 500                        | i.v.          | 1.     | à 3 týdny<br>do progresu |

|   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání        | den         | opakování cyklu           |
|---|----------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|
| <b>karboplatina/paklitaxel/bevacizumab</b>  |                            |                      |             |                           |
| bevacizumab   | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. (90 minut) | 1.          |                           |
| paklitaxel  | 200                        | i.v.                 | 1.          |                           |
| karboplatina  | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>6 cyklů      |
|   | +                          |                      |             |                           |
| bevacizumab   | 7,5 mg/kg                  | i.v. inf. (90 minut) | 1.          | à 3 týdny<br>do progresse |
| <i>Délku infuze je možné při dobré snášenlivosti zkrátit na 60 minut a následně na 30 minut</i> |                            |                      |             |                           |
| <b>docetaxel/karboplatina</b>   |                            |                      |             |                           |
| docetaxel   | 75                         | i.v.                 | 1.          |                           |
| karboplatina  | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů    |
| <b>gemcitabin/karboplatina</b>  |                            |                      |             |                           |
| gemcitabin  | 1200                       | i.v.                 | 1., 8.      |                           |
| karboplatina  | AUC 5                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů    |
| <b>vinorelbin/karboplatina</b>  |                            |                      |             |                           |
| vinorelbin  | 25                         | i.v.                 | 1., 8.      |                           |
| karboplatina  | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů    |
| <b>karboplatina/paklitaxel</b>  |                            |                      |             |                           |
| paklitaxel  | 90                         | i.v.                 | 1., 8., 15. |                           |
| karboplatina  | AUC 6                      | i.v.                 | 1.          | à 4 týdny<br>4–6 cyklů    |
| <i>Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC</i>  |                            |                      |             |                           |
| <b>gefitinib</b>  |                            |                      |             |                           |
| gefitinib   | 250 mg                     | p.o.                 | 1.          | denně do progresse        |
| <b>erlotinib</b>  |                            |                      |             |                           |
| erlotinib   | 150 mg                     | p.o.                 | 1.          | denně do progresse        |
| <b>afatinib</b>   |                            |                      |             |                           |
| afatinib  | 40 mg                      | p.o.                 | 1.          | denně do progresse        |
| <b>NSCLC – paliativní: 2. linie</b>   |                            |                      |             |                           |
| <b>docetaxel</b>  |                            |                      |             |                           |
| docetaxel   | 75                         | i.v.                 | 1.          | à 3 týdny<br>4–6 cyklů    |
| <b>docetaxel/nintedanib</b>   |                            |                      |             |                           |
| docetaxel   | 75                         | i.v.                 | 1.          |                           |
| nintedanib  | 200 mg                     | p.o.                 | 2.–21.      | à 3 týdny do progresse    |

|   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den        | opakování cyklu        |
|---|----------------------------|---------------|------------|------------------------|
| <b>pemetrexed</b>   |                            |               |            |                        |
| pemetrexed  | 500                        | i.v.          | 1.         | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |
| <b>erlotinib</b>  |                            |               |            |                        |
| erlotinib   | 150 mg                     | p.o.          | 1.         | denně do progresse     |
| <b>NSCLC – paliativní: 3. linie</b>   |                            |               |            |                        |
| <b>erlotinib</b>  |                            |               |            |                        |
| erlotinib   | 150 mg                     | p.o.          | 1.         | denně do progresse     |
| <b>SCLC – 1. linie</b>  |                            |               |            |                        |
| <b>cisplatina/etoposid</b>  |                            |               |            |                        |
| cisplatina  | 80                         | i.v.          | 1.         |                        |
| etoposid  | 100                        | i.v.          | 1., 2., 3. | à 3 týdny<br>4 cykly   |
| <b>IFS/karboplatina/etoposid</b>  |                            |               |            |                        |
| karboplatina  | 300                        | i.v.          | 1.         |                        |
| ifosfamid   | 5000                       | i.v.          | 1.         |                        |
| etoposid  | 120                        | i.v.          | 1., 2., 3. | à 4 týdny<br>4–6 cyklů |
| <i>Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uroprotektce, nutná profylaktická aplikace G-CSF</i> |                            |               |            |                        |
| <b>EC</b>   |                            |               |            |                        |
| karboplatina  | AUC 6                      | i.v.          | 1.         |                        |
| etoposid  | 100                        | i.v.          | 1., 2., 3. | à 3 týdny              |
| <b>CAV</b>  |                            |               |            |                        |
| doxorubicin   | 40                         | i.v.          | 1.         |                        |
| cyklofosfamid   | 1000                       | i.v.          | 1.         |                        |
| vinkristin  | 1,4                        | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| <i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>  |                            |               |            |                        |
| <b>SCLC – 2. linie</b>  |                            |               |            |                        |
| <b>topotekan</b>  |                            |               |            |                        |
| topotekan   | 2,3                        | p.o.          | 1.–5.      | à 3 týdny              |
| <b>SCLC – 2.–3. linie</b>   |                            |               |            |                        |
| <b>CAV</b>  |                            |               |            |                        |
| doxorubicin   | 50                         | i.v.          | 1.         |                        |
| cyklofosfamid   | 500                        | i.v.          | 1.         |                        |
| vinkristin  | 1,4                        | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| <i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>  |                            |               |            |                        |
| <b>doxorubicin/docetaxel</b>  |                            |               |            |                        |
| doxorubicin   | 50                         | i.v.          | 1.         |                        |
| docetaxel   | 75                         | i.v.          | 1.         | à 3 týdny              |
| <i>Nestandardní režim spíše pro rezistentní a refrakterní formu</i>   |                            |               |            |                        |

|  | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání   | den   | opakování cyklu        |
|--|----------------------------|-----------------|-------|------------------------|
| <b>Thymický karcinom 1. linie:</b>             |                            |                 |       |                        |
| <b>PAC</b>                                     |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 50                         | i.v.            | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                  | 500                        | i.v.            | 1.    |                        |
| cisplatina                                     | 50                         | i.v.            | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>CAPP</b>                                    |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 20                         | i.v.            | 1.–3. |                        |
| cyklofosfamid                                  | 500                        | i.v.            | 1     |                        |
| cisplatina                                     | 30                         | i.v.            | 1.–3. |                        |
| prednison                                      | 0,6 mg/kg                  | p.o.            | 1.–5. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>CAV</b>                                     |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 50                         | i.v. kont. inf. | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                  | 800                        | i.v.            | 1.    |                        |
| vinkristin                                     | 1,4                        | i.v.            | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i> |                            |                 |       |                        |
| <b>ADOC</b>                                    |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 40                         | i.v.            | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                  | 700                        | i.v.            | 4.    |                        |
| cisplatina                                     | 50                         | i.v.            | 1.    |                        |
| vinkristin                                     | 0,6                        | i.v.            | 3.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>CHOP</b>                                    |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 50                         | i.v.            | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                  | 500                        | i.v.            | 1.    |                        |
| vinkristin                                     | 1,4                        | i.v.            | 1.    |                        |
| prednison                                      | 0,6 mg/kg                  | p.o.            | 1.–5. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i> |                            |                 |       |                        |
| <b>PACE</b>                                    |                            |                 |       |                        |
| doxorubicin                                    | 45                         | i.v.            | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                  | 800                        | i.v.            | 1.    |                        |
| cisplatina                                     | 80                         | i.v.            | 1.    |                        |
| etoposid                                       | 80                         | i.v.            | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>PE</b>                                      |                            |                 |       |                        |
| cisplatina                                     | 60                         | i.v.            | 1.    |                        |
| etoposid                                       | 120                        | i.v.            | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |

|   | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den   | opakování cyklu        |
|---|----------------------------|---------------|-------|------------------------|
| <b>Carbo-Px</b>                                     |                            |               |       |                        |
| paklitaxel  | 225                        | i.v.          | 1.    |                        |
| karboplatina  | AUC 5                      | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>VIP</b>  |                            |               |       |                        |
| cisplatina  | 60                         | i.v.          | 1.    |                        |
| ifosfamid   | 1200                       | i.v.          | 1.    |                        |
| etoposid  | 120                        | i.v.          | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>Thymický karcinom: 2. linie</b>                  |                            |               |       |                        |
| <b>PAC</b>  |                            |               |       |                        |
| doxorubicin   | 50                         | i.v.          | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                       | 500                        | i.v.          | 1.    |                        |
| cisplatina  | 50                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <i>Cílem je dokončit 2–4 cykly</i>                  |                            |               |       |                        |
| <b>ADOC</b>   |                            |               |       |                        |
| doxorubicin   | 40                         | i.v.          | 1.    |                        |
| cyklofosfamid                                       | 700                        | i.v.          | 4.    |                        |
| cisplatina  | 50                         | i.v.          | 1.    |                        |
| vinkristin  | 0,6                        | i.v.          | 3.    | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>PE</b>   |                            |               |       |                        |
| cisplatina  | 60                         | i.v.          | 1.    |                        |
| etoposid  | 120                        | i.v.          | 1.–3. | à 3 týdny<br>2–4 cykly |
| <b>Maligní mezoteliom</b>                           |                            |               |       |                        |
| <b>cisplatina/pemetrexed</b>                        |                            |               |       |                        |
| pemetrexed  | 500                        | i.v.          | 1.    |                        |
| cisplatina  | 80                         | i.v.          | 1.    | à 3 týdny<br>4–6 cyklů |
| <i>Dávkování cisplatinu: 75–80 mg/m<sup>2</sup></i> |                            |               |       |                        |

### 8.1.9 Postavení biologické léčby

Bevacizumab v 1. linii u NSCLC prokázaného adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu s chemoterapeutickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie). Po skončení chemoterapie (4–6 cyklů) se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresu nemoci nebo nevladatelné toxicity.

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány inhibitory tyrozinkinázy EGFR – gefitinib, erlotinib a afatinib. V České republice je pro 1. linii léčby nemocných s prokázanou aktivační mutací stanovena úhrada pro gefitinib, erlotinib a afatinib. Současné podávání chemoterapie s inhibitory TK EGFR není vhodné.

Erlotinib je indikován také ve 2. a 3. linii nemocných s NSCLC.

Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC. K léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii v první linii je indikován nintedanib v kombinaci s docetaxelem. Nintedanib je inhibitor angiogeneze, působící na několik cílů, které hrají v regulaci angiogeneze roli. Blokuje 3 receptory pro růstový faktor: receptory pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1-3), receptory pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta) a receptory pro fibroblastový růstový faktor (FGFR-1-3). V ČR nebyla k 1. 9. 2015 stanovena úhrada.

K léčbě pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícícm po předchozí systémové terapii na bázi platiny je indikován nivolumab v monoterapii. Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor.

K 1. 9. 2015 nebyla v ČR pro nivolumab stanovena úhrada.

Po selhání crizotinibu je možné použít ceritinib (Zykadia), další selektivní inhibitor ALK registrovaný pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

### 8.1.10 Udržovací léčba

Pemetrexed je hrazen v monoterapii v rámci udržovací fáze léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu do progresu onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatiny dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresu nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

### 8.1.11 Vybrané informace k biologické léčbě

#### 8.1.11.1 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.

#### 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.

#### Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 9. 2015

Bevacizumab je hrazen v 1. linii léčby pacientů s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s režimem obsahujícím platinu. Pacienti léčení bevacizumabem nesmí být dle platného SPC kontraindikováni a zároveň musí splňovat doporučení zmíněná v části „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“ SPC Avastin.

#### 8.1.11.2 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, k udržovací léčbě pacientů s lokálně



pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou a v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR. Erlotinib se podává vždy až do progresu nebo do projevu nesnášenlivosti, pokud tyto nelze zvládnout redukcí dávky.

#### **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).

#### **Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 9. 2015**

- 1) Erlotinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím stádiem IIIB (s pleurálním výpotkem) nebo stádiem IV nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) starších 18ti let, u kterých byly relevantní molekulárně biologickou metodou prokázány aktivační mutace EGFR. Pacienti nemají symptomatické CNS metastázy. Terapie je hrazena do progresu onemocnění. Použití je vhodné u pacientů v celkovém stavu (PS) 0-1.
- 2) Erlotinib je indikován u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, v případě selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Použití je vhodné u pacientů v celkovém stavu (PS) 0-1.

**K 1. 9. 2015 není pro udržovací léčbu erlotinibem stanovena úhrada.**

#### **8.1.11.3 Gefitinib v léčbě NSCLC**

Gefitinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. V České republice je stanovena úhrada pro 1. linii.

#### **Dávkování**

Doporučené dávkování je jedna 250 mg tableta jednou denně. Při opomenutí dávky gefitinibu je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Jestliže však zbývá méně než 12 hodin do další dávky, pacient by neměl opomenutou dávku užít. Pacient by neměl užívat dávku dvojnásobnou (dvě dávky ve stejném čase), aby nahradil opomenutou dávku.

#### **Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 9. 2015**

Gefitinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým (stádium IIIB) nebo metastazujícím (stádium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, starších 18ti let, u kterých byly molekulárně biologickou metodou prokázány aktivační mutace EGFR. Přípravek je indikován pro pacienty v celkovém stavu (PS) 0-2. Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

#### **8.1.11.4 Afatinib v léčbě NSCLC**

Afatinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI, nebo léčených pouze chemoterapií.

#### **Dávkování**

Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresu onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg.

#### **8.1.11.5 Crizotinib v léčbě NSCLC**

Crizotinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fuze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC.

#### **Dávkování a způsob podání**

Doporučená dávka crizotinibu je 250 mg dvakrát denně (500 mg denně) užívaná bez přerušení. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud se nevyskytne netolerovatelná toxicita. Pokračování léčby po objektivní progresi onemocnění lze individuálně u vybraných pacientů zvažovat, avšak žádný další prospěch nebyl prokázán.

Pokud pacient vynechá dávku, měl by si ji vzít co nejdříve, jakmile si to uvědomí, pokud to není méně než 6 hodin do další dávky, v takovém případě by si pacient vynechanou dávku brát neměl. Pacienti by neměli užívat 2 dávky najednou jako náhradu za vynechanou dávku.

Je-li snížení dávky nezbytné, pak by měla být dávka přípravku XALKORI snížena na 200 mg dvakrát denně. Je-li nezbytné další snížení dávky, pak by měla být provedena úprava na 250 mg jednou denně na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti.

Tobolky se mají spolknout celé, nejlépe zapít sklenicí vody. Nesmí se drtit, rozpouštět nebo otvírat. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci crizotinibu, proto je třeba se jim vyhnout. Třezalka tečkovaná může snížit plazmatickou koncentraci crizotinibu a je třeba se jí vyhnout (viz bod 4.5).

#### 8.1.11.6 Nintedanib k léčbě NSCLC

Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie.

##### Dávkování

Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem. Přípravek Vargatef nelze užít v týž den, kdy je podána chemoterapie docetaxelem (= den 1). Jestliže dojde k vynechání dávky nintedanibu, je jeho podávání třeba obnovit podáním doporučené dávky v následující plánovaný termín. Vynechanou dávku nelze nahradit zvýšením jednotlivé denní dávky nintedanibu nad doporučenou dávku. Doporučená maximální denní dávka 400 mg nesmí být překročena. Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat přínos léčby, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita.

V případě výskytu nežádoucích účinků, je třeba léčbu nintedanibem přerušit do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě (stupeň 1 nebo výchozí stav).

V léčbě lze pokračovat podáváním nižších dávek nintedanibu. Doporučuje se dávku upravovat postupně po 100 mg denně (tedy snížení o 50 mg na jednu dávku), v závislosti na bezpečnosti a snášenlivosti každého pacienta.

V případě, že nežádoucí účinek/účinky přetrvávají, tedy pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Vargatef je třeba trvale ukončit.

**V ČR nebyla stanovena úhrada k 1. 9. 2015.**

#### 8.1.11.7 Vybrané informace k léčbě pemetrexedem

##### Indikace

Pemetrexed je v kombinaci s cisplatinou indikován v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk, s úhradou pro léčbu adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu. V monoterapii je indikován ve druhé linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Jako monoterapie je indikován k udržovací pokračovací léčbě, pokud bylo dosaženo kontroly onemocnění po chemoterapii cisplatinou a pemetrexedem. Podává se do progresse onemocnění.

##### Dávkování

V kombinaci s cisplatinou je doporučená dávka přípravku 500 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka cisplatiny je 75 mg/m<sup>2</sup>, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu. V monoterapii je doporučená dávka přípravku 500 mg/m<sup>2</sup> podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut v první den každého 21denního cyklu.

Pacienti užívající pemetrexed musejí mít před každou dávkou monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálu a počtu destiček. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. U pacientů s clearancí kreatininu pod 45 ml/min se podáním pemetrexedu nedoporučuje.

**Indikační omezení úhrady dle SÚKL k 1. 9. 2015**

Pemetrexed je hrazen: 1) v kombináční léčbě s cisplatinou u pacientů s neresekovatelným maligním mezoteliomem pleury, 2) v 1. linii léčby v kombinaci s cisplatinou lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic pouze diagnosticky prokázaného adenokarcinomu a velkobuněčného histologického typu. Přípravek je podáván až do progresu onemocnění, z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou hrazeny maximálně 4 cykly léčby, 3) v 2. linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic histologického typu adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu.

**8.1.11.8 Nivolumab v léčbě NSCLC**

Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor. Nivolumab má potenciační účinek na T-buněčnou odpověď včetně protinádorové odpovědi tím, že blokuje imunosupresivní vazbu PD1 receptoru na PD-L1 a PD-L2 ligand na nádorových buňkách.

Prospěch nivolumabu spočívá ve zvýšení celkového přežití oproti docetaxelu (HR = 0,59; 96,85% CI: 0,43, 0,81; p = 0,0002) a ve zlepšení četnosti objektivních odpovědí ve srovnání s docetaxelem (20 % versus 8,8 %) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním NSCLC, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií (34).

Nivolumab se podává v dávce 3 mg/kg v krátké nitrožilní infuzi každé dva týdny, do progresu nebo nepřijatelné toxicity, maximálně po dobu 24 měsíců.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únavnost, snížení chuti k jídlu, nevolnost, průjem a vyrážka. Účinek nivolumabu je spojen s imunitně navozenými vedlejšími účinky včetně endokrinních odchylek, průjmu/kolitis, hepatitis, pneumonie, zánětu ledvin a vyrážky.

**V ČR nebyla stanovena úhrada k 1. 9. 2015.**

**8.1.11.9 Ceritinib v léčbě NSCLC**

Ceritinib (Zykadia) je indikován pro léčbu nemocných s již dříve crizotinibem léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Ceritinib je perorální, vysoce selektivní a účinný ALK inhibitor. Ceritinib inhibuje autofosforylaci ALK, ALK zprostředkovanou fosforylaci následujících signálních proteinů a proliferaci ALK dependentních nádorových buněk in vitro a in vivo. Pro výběr pacientů s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic je nezbytná přesná a validovaná metoda vyšetření ALK.

ALK pozitivní charakter nemalobuněčného karcinomu plic má být stanoven před zahájením léčby ceritinibem. Stanovení ALK positivity nemalobuněčného karcinomu plic má být prováděno v laboratořích s prokázanou odbornou zkušeností při použití specifických technologií.

Vzhledem k zařazení po selhání crizotinibu se předpokládá, že průkaz mutace EML4-ALK proběhl před nasazením crizotinibu a tato nutná podmínka indikovaného použití byla tedy splněna.

**Dávkování a způsob podání**

Doporučená dávka ceritinibu je 750 mg podávaná perorálně jednou denně každý den ve stejnou dobu.

Maximální doporučená dávka je 750 mg denně. Léčba by měla pokračovat, dokud má pacient z léčby klinický prospěch. Pokud pacient dávku vynechá, má ji užít, pokud další dávka nenásleduje do 12 hodin.

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být vyžadováno dočasné přerušení a/nebo snížení dávky ceritinibu. Pokud je vyžadováno snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků, má se toho docílit snížením o 150 mg denně (tj. jeden stupeň). Je třeba zvážit časnou identifikaci a zvládnutí nežádoucích účinků standardními podpůrnými léčebnými opatřeními.

U pacientů, kteří netolerují denní dávku 300 mg, by měla být léčba ceritinibem ukončena.

Ceritinib je určen k perorálnímu podání. Tobolky mají být podávány perorálně jednou denně každý den ve stejnou dobu. Musí se polykat celé s vodou a nesmí se kousat ani drtit. Tobolky musí být užívány nalačno a nejméně dvě hodiny před a dvě hodiny po užívání se nesmí jíst. Biologická dostupnost ceritinibu je zvýšená v přítomnosti potravy, v závislosti na obsahu tuku v jídle. Pacienti by měli být poučeni, aby se vyhýbali požívání grapefruitu a grapefruitového džusu, protože mohou inhibovat CYP3A ve střevní stěně a mohou zvýšit biologickou dostupnost ceritinibu.

**Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Zvláštní upozornění**

U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky 450 mg ceritinibu s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní), silným inhibitorem CYP3A/P-gp, k 2,9násobnému zvýšení AUCinf ceritinibu, respektive k 1,2násobnému zvýšení  $C_{max}$  ceritinibu ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A, snižte dávku o přibližně jednu třetinu, zaokrouhlenou na nejbližší násobek dávkovací síly 150 mg. Po ukončení léčby silným inhibitorem CYP3A se vraťte k dávce podávané před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A4.

U zdravých subjektů došlo při souběžném podání jednotlivé dávky ceritinibu 750 mg s rifampicinem (600 mg denně po dobu 14 dní), který je silným induktorem CYP3A/P-gp, k 70 % snížení AUCinf ceritinibu, respektive 44 % snížení  $C_{max}$  ceritinibu, ve srovnání se stavem, kdy byl ceritinib podáván samostatně. Souběžné podávání ceritinibu se silnými induktory CYP3A/P-gp snížilo koncentrace ceritinibu v plazmě. Je třeba se vyhnout souběžnému užívání silných induktorů CYP3A.

**K 1. 9. 2015 nebyla ceritinibu stanovena úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

**8.2 Malobuněčný karcinom****8.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění**

Ve stadiu limited disease prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním.

**8.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby**

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

Příklady standardních chemoterapeutických kombinací

- cisplatina + etopozid,
- karboplatina + etopozid,
- cyklofosfamid + doxorubicin + etopozid,
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin,
- cisplatina + etopozid + ifosfamid,
- karboplatina + etopozid + ifosfamid,
- cisplatina + irinotekan.

**8.2.3 Volba léčby v II. linii:**

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

**8.2.4 Příklady chemoterapií použitelné až po selhání standardních kombinací**

- topotekan v monoterapii,
- paklitaxel v monoterapii.

**8.3 Maligní mezoteliom pleury**

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

**8.4 Doporučení**

**8.4.1** Podávání chemoterapie a biologické léčby je možné v centrech s možností diagnostiky, operativy, radioterapie, lokální endobronchiální léčby a s možností řešení komplikací.

**8.4.2** Součástí paliativní léčby kostní nádorové choroby ve všech liniích léčby jsou léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents):

- bisfosfonáty,
- monoklonální protilátka denosumab (XGEVA).

BMA jsou indikovány při zjištění osteolytických, osteoblastických nebo smíšených kostních metastáz. Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

Denosumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2), která inhibuje kostní resorpci cestou blokování ligandu pro receptor aktivující nukleární faktor KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů. Přípravek XGEVA je v Evropské Unii registrován v indikaci prevence kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kosti.

#### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Těžká, neléčená hypokalcémie.

#### Upozornění

Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcémii. Hypokalcémií jsou více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pacienti dialyzovaní. V rámci klinického hodnocení u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byl hlášen výskyt osteonekrózy čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ). U těchto pacientů se obvykle vyskytoval některý z rizikových faktorů ONJ: invazivní stomatologický zákrok, špatná hygiena dutiny ústní nebo jiné preexistující onemocnění chrupu, pokročilé maligní onemocnění, infekce nebo konkomitantní protinádorová léčba. Před léčbou přípravkem XGEVA by tyto rizikové pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku a stomatologické ošetření. Po dobu léčby by tyto pacienti, pokud to bude možné, neměli podstupovat invazivní stomatologické zákrok.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg podávaná jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcémii, by měli užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitamínu D denně.

#### 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, Dornbowski 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. Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 15, 2530 - 2535.
9. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation*, 2005, 23:427-442.
10. 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.
11. 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.
12. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33.
13. Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P. et al: Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.*, 2009, 28, 1227-1234.
14. 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.
15. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
16. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; (45): 2298-2303.
17. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J. Med* 2005, 352: 2589-2597.
18. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:1468-1481.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
20. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.

21. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
22. Sculier J and Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930.
23. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Sep 17;378(9796):1079-88. Epub 2011 Aug 8.
24. Paz-Ares L, de Marinis F. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:247-255.
25. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011 Sep 16; 12 (11): 1004-12.
26. Giorgio Vittorio Scagliotti, MD, Vera Hirsh, MD, Salvatore Siena, MD, Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid, *J Thorac Oncol*. 2012;7: 1823–1829).
27. Yang JCH, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Tony Mok T et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, Phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).
28. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 Aug 2; 448 (7153): 561-6.
29. Wong DW, Leung EL, SoKK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009 Apr 15; 115 (8): 1723-33.
30. NCCN Guidelines version 1. 2014 - Thymomas and Thymic Carcinomas.
31. Reck, M, MD. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. (Abstract #LBA8011) 2013 ASCO Annual Meeting *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA8011).
32. Hanna, N., MD. LUME-Lung 2: A multicentre, randomized, double-blind, Phase III study of nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. (Abstract #8034) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 2, 2013. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 8034).
33. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, Volume 15, 2014, 143- 155.
34. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 31. [Epub ahead of print].
35. Shaw AT et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2014;370:1189–1197. Kim DW et al. *J Clin Oncol* 2014;32:abst 8003.