

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU A PLÍCE (C34)

8.1 Nemalobuněčný karcinom

8.1.1 Stadium I (IA = T1a,b nebo IB = T2a, vše N0 M0)

Chirurgická léčba

U inoperabilních radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT)

Adjuvantní chemoterapie: Ve stadiu IA není indikována, ve stadiu IB je možné zvážit podání v případě rizikových faktorů jako je velikost nádoru nad 4 cm, angioinvasze, grade 3

8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, T1a-T2aN1 nebo IIB = T2bN1, T3N0, vše M0)

Chirurgická léčba + adjuvantní chemoterapie, výjimečně neoadjuvantní chemoterapie

Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie

8.1.3 Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1-2, T4N0-1 nebo IIIB = T4N2, T1-4N3, vše M0)

8.1.3.1 Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu

Primární resekce + adjuvantní chemoterapie vždy (podle klinického stavu) + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2+) nebo

předoperační chemoterapie 3 – 4 cykly + chirurgie + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin nebo

předoperační konkomitantní chemoradioterapie - zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným

8.1.3.2 Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

Konkomitantní chemoradioterapie (Tab. 1) (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo

sekvenční chemoradioterapie (komorbidita) nebo

paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo

paliativní chemoterapie

– v případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

Tabulka 1. Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/m ² nebo AUC)	den	interval cyklu	dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol						
cisplatina	i.v.	50	1., 8., 29., 36.	28 dní	61 Gy od dne 1	+ dtto od dne 57
etoposid	i.v.	50	1.–5., 29.–33.			
RTOG protokol						
cisplatina	i.v.	100	1., 29.	28 dní	60 Gy od dne 1	ne
vinblastin	i.v.	5	1., 8., 15., 22., 29.			
LAMP protokol						
					2 cykly à 21 dní po CRT	
karboplatina	i.v.	AUC 2	1× týdně	7 dní	63 Gy od dne 1	AUC6
paklitaxel	i.v.	45–50	1× týdně			200

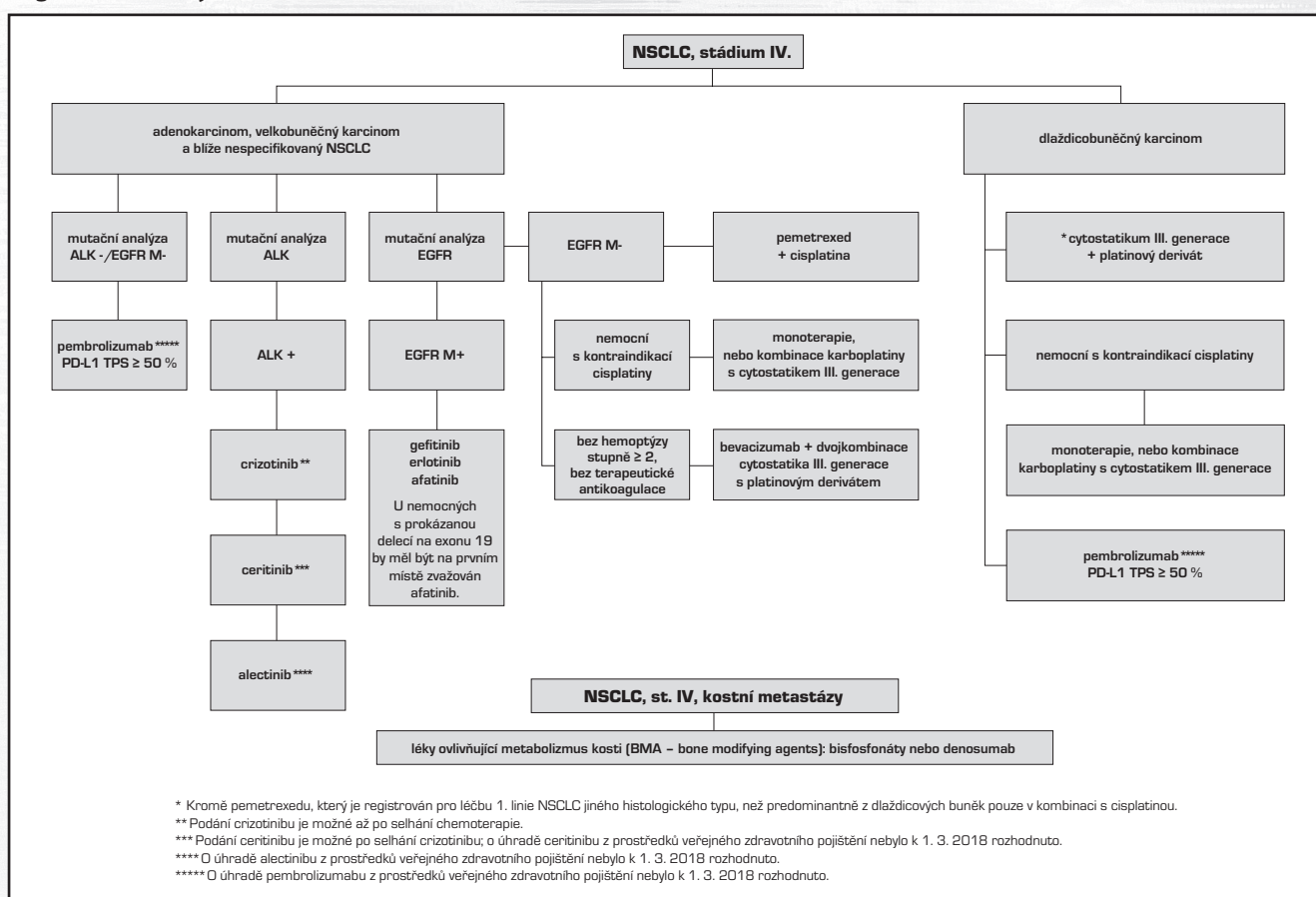
Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/m ² nebo AUC)	den	interval cyklu	dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
Cisplatina + vinorelbin						
cisplatina	i.v.	80	1.			Celkem 4 cykly
vinorelbin	i.v.	12,5 při RT	1., 8., 15.	28 dní	59,4 Gy od C2D4	25 mimo RT
vinorelbin	i.v.	15	1., 8.	21 dní	66 Gy od C3D1	25 mimo RT
vinorelbin	p.o.	40	1., 8.	21 dní	66 Gy od C3D1	60 C1 80 C2
Cisplatina + pemetrexed (PROCLAIM)						
cisplatina	i.v.	75	1., 22., 43.	21 dní	60–66 Gy od dne 1	0
pemetrexed	i.v.	500	1., 22., 43.			4 cykly po RT

8.1.4 Stadium IV (T jakékoli, N jakékoli, M1a,b) a stadium IIIB (není možná souběžná chemoradioterapie nebo je radioterapie kontraindikována)

8.1.4.1 1. linie paliativní léčby

Je indikována zejména u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (výkonnostní stav 0-2 podle ECOG s přihlédnutím k SPC a indikačnímu omezení úhrady příslušných léků) a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců.

Algoritmus léčby NSCLC 1. linie



Pro kvalifikované rozhodnutí o typu léčby první linie je nutno u nemocných s adenokarcinomem, karcinomem histologického typu NOS a velkobuněčným karcinomem znát mutační stav EGFR a ALK. Na základě konsenzu mezi Společností českých patologů, Českou onkologickou společností a Českou pneumoftizeologickou společností je prováděno testování těchto dvou aktivačních mutací reflexně.

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

Dále je indikována u nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR kombinace erlotinibu a bevacizumabu.

*** V České republice nebylo o úhradě podání erlotinibu + bevacizumabu k 1. 4. 2018 rozhodnuto.**

Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných s 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.

Ceritinib v monoterapii je indikován v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).

Alectinib je indikován v monoterapii jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK).

*** K 1. 4. 2018 nebyla v ČR pro crizotinib, ceritinib a alectinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

Další prediktivní molekulární markery (ROS1, BRAF^{V600E}, PDL-1) je možné vyšetřovat na vyžádání klinika.

Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.

*** K 1. 4. 2018 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem v první linii léčby BRAF^{V600E} pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

Crizotinib v monoterapii je indikován jako léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCL).

*** K 1. 4. 2018 nebyla v ČR pro crizotinib v první linii léčby ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

U nemocných s neskvamózním typem bez aktivační mutace je pak dalším rozhodovacím kritériem nepřítomnost kontraindikace podávání bevacizumabu, který je možno podat s chemoterapeutickým režimem založeným na platinovém derivátu (pro kombinaci s bevacizumabem nejsou vhodné režimy s vysokým rizikem trombocytopenie).

Základem chemoterapie u nemocných bez aktivační mutace je obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed).

Doporučuje se podat 4-6 cyklů, po 2-3. cyklu je nutné přehodnocení k posouzení efektu léčby.

Skvamózní karcinom:

Necitumumab je indikován v kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím dlaždicobuněčným nemalobuněčným karcinomem plic s expresí receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), kteří k léčbě tohoto onemocnění dosud neužívali chemoterapii.

*** V České republice nebylo o úhradě necitumumabu k 1. 3. 2018 rozhodnuto.**

Pembrolizumab (Keytruda)* je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK.

*** V České republice nebylo o úhradě pembrolizumabu k 1. 4. 2018 rozhodnuto.**

Pembrolizumab je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK.

*** V České republice nebylo o úhradě pembrolizumabu k 1. 4. 2018 rozhodnuto.**

8.1.4.2 Udržovací léčba

V České republice mají k 1. 4. 2018 stanovenou úhradu v této indikaci pemetrexed a bevacizumab. 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.

8.1.4.3 Druhá a další linie léčby

8.1.4.3.1 Druhá linie léčby u ALK pozitivních NSCLC

Pro pacienty s ALK pozitivním NSCLC jsou ve 2. linii registrovány k 1. 4. 2018 tři přípravky:

Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných s již dříve (chemoterapií) léčených s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.

Ceritinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK) dříve léčených crizotinibem.

Alectinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí léčbě crizotinibem.

K 1. 4. 2018 nebyla v ČR pro ceritinib a alectinib v druhé linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

8.1.4.3.2 Druhá linie a třetí linie léčby u pacientů bez řídících mutací nebo s EGFR mutací

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití dalšími systémové terapie. 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.

Pokud je zvažován docetaxel u adenokarcinomu, je indikováno podání společně s nintedanibem, což je perorální inhibitor angiogeneze, působící na 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. 4. 2018 nebyla v ČR pro nintedanib stanovena úhrada.**

K léčbě pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním i neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progresujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je indikován nivolumab nebo pembrolizumab v monoterapii. Dalším lékem pro druhou linii léčby NSCLC je atezolizumab. Ten je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být podána cílená léčba před podáním přípravku.

Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (erlotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii. Dále crizotinib, pokud nebyl použit ve 2. linii léčby. Další možností je po selhání crizotinibu indikace ceritinibu, což je 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.

U nemocných léčených EGFR TKI inhibitorem je při progresi v případě průkazu rezistentní mutace T790M registrován přípravek osimertinib pro léčbu v druhé a další linii léčby.

K 1. 4. 2018 nebyla v ČR pro nintedanib, ceritinib, osimertinib, pemrolizumab, afatinib, atezolizumab ve 2. a 3. linii stanovena úhrada.

8.2 Malobuněčný karcinom

8.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limited disease prodloužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. Pro konkomitantní chemoradioterapii nelze použít režimy obašující antracykliny.

U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním.

Ve stadiu extensive disease je možné zvážit ozáření nitrohruďního residua v případě kompletní remise nebo velmi dobré parciální remise mimohruďních metastáz.

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 trávající 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 Léčba kostní nádorové choroby

Součástí paliativní léčby kostní nádorové choroby (osteolytických, osteoblastických nebo smíšených kostních metastáz) ve všech liniích léčby jsou léky ovlivňující metabolismus kostí (BMA – bone modifying agents): Indikace, způsob podání, dávka, viz kapitola 27 – Farmakoterapie kostní nádorové nemoci.

8.5 Léčebné přípravky použité v léčbě nádorů plic, maligního mezoteliomu pleury a maligního thymomu a jejich doporučená schémata

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
<u>NSCLC – neoadjuvantní</u>				
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
<u>NSCLC – adjuvantní</u>				
karboplatina/vinorelbin – p.o. nebo i.v.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	à 3 týdny
vinorelbin	30	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
<i>Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
karboplatina/paklitaxel				
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 přehodnocení k posouzení efektu léčby</i>				
NSCLC – paliativní: 1. linie				
cisplatina/vinorelbin				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 1. cyklus
	+			
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/vinorelbin – p.o.				
vinorelbin	80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
docetaxel/cisplatina				
docetaxel	75	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/gemcitabin				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina/IFS/mitomycin				
mitomycin	8	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
ifosfamid	3000	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
cisplatina	80	i.v.	1.	
<i>Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m²</i>				
pemetrexed v udržovací léčbě				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny do progresse
karboplatina/paklitaxel/bevacizumab				
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	à 3 týdny 6 cyklů
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. inf. (90 minut)	1.	à 3 týdny do progresse
<i>Délku infuze je možné při dobré snášenlivosti zkrátit na 60 minut a následně na 30 minut</i>				
docetaxel/karboplatina				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
gemcitabin/karboplatina				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	
vinorelbin/karboplatina				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15.	à 4 týdny 4–6 cyklů
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
<i>Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC</i>				
gefitinib				
gefitinib	250 mg	p.o.	1.	denně do progresse
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progresse
afatinib				
afatinib	40 mg	p.o.	1.	denně do progresse

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
NSCLC – paliativní: 2. linie				
docetaxel				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
docetaxel/nintedanib				
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny do progresse
nintedanib	200 mg	p.o.	2.–21.	
pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progresse
NSCLC – paliativní: 3. linie				
erlotinib				
erlotinib	150 mg	p.o.	1.	denně do progresse
SCLC – 1. linie				
cisplatina/etoposid				
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4 cykly
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	
IFS/karboplatina/etoposid				
karboplatina	300	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů
ifosfamid	5000	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1., 2., 3.	
<i>Pro vybrané pacienty, není standardní v 1. linii, nutná uoprotekce, nutná profylaktická aplikace G-CSF</i>				
EC				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
etoposid	100	i.v.	1., 2., 3.	
CAV				
doxorubicin	40	i.v.	1.	à 3 týdny
cyklofosfamid	1000	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>				
SCLC – 2. linie				
topotekan				
topotekan	2,3	p.o.	1.–5.	à 3 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
<u>SCLC – 2.–3. linie</u>				
CAV				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>				
doxorubicin/docetaxel				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny
docetaxel	75	i.v.	1.	
<i>Nestandardní režim spíše pro resistantní a refrakterní formu</i>				
<u>Thymický karcinom 1. linie:</u>				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
CAPP				
doxorubicin	20	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	30	i.v.	1.–3.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	
CAV				
doxorubicin	50	i.v. kont. inf.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>				
ADOC				
doxorubicin	40	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
cyklofosfamid	700	i.v.	4.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
vinkristin	0,6	i.v.	3.	
CHOP				
doxorubicin	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	
prednison	0,6 mg/kg	p.o.	1.–5.	
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PACE				
doxorubicin	45	i.v.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	
etoposid	80	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
PE				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Carbo-Px				
paklitaxel	225	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
VIP				
cisplatina	60	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Thymický karcinom: 2. linie				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
<i>Cílem je dokončit 2–4 cykly</i>				
ADOC				
doxorubicin	40	i.v.	1.	
cyklofosfamid	700	i.v.	4.	
cisplatina	50	i.v.	1.	
vinkristin	0,6	i.v.	3.	à 3 týdny 2–4 cykly
PE				
cisplatina	60	i.v.	1.	
etoposid	120	i.v.	1.–3.	à 3 týdny 2–4 cykly
Maligní mezoteliom				
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<i>Dávkování cisplatiny: 75–80 mg/m²</i>				

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. Ardizzone 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 Tird-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 upddate 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, Pawel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve 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
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, So KK, 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. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3454-60
33. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5883-91
34. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004;46(1):87-98
35. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5910-7.
36. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol*. 2002;20:4191-4198
37. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):953-62
38. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-60
39. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as 39. induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2008;3(9):994-1002
40. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2013;109:1467-1475
41. 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].
42. 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:abst8003.
43. Soria J, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 897–907.
44. Herbst RS, Kim D-W, Felip E, et al. KEYNOTE-010: Phase 2/3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Docetaxel for PD-L1–Positive NSCLC After Platinum-Based Therapy. Presented at: ESMO Asia 2015 Congress. Singapore; 18–21 December 2015; LBA3 PR adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).
45. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
46. Data FDA, dostupné na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm2>
47. CROSS, DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014, 4: 1046 -1061.
48. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Andrew G. Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
49. Solange Peters, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Shirish Gadgil, M.D., Jin S. Ahn, M.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Maurice Perol, M.D., Rafal Dziadziuszko, M.D., Rafael Rosell, M.D., Ph.D., Ali Zeaiter, M.D., Emmanuel Mitry, M.D., Ph.D., Sophie Golding, M.Sc., Bogdana Balas, M.D., Johannes Noe, Ph.D., Peter N. Morcos, Pharm.D., and Tony Mok, M.D., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795
50. Mok, T. S. – Wu, Y. I. – Ahn, M. J., et al.: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376, s. 629–640.
51. Garassino MC, Rizvi N, Besse B, et al: Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1–selected patients: Updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.02. Presented December 5, 2016.