

8. ZHOUBNÝ NOVOTVAR BRONCHU, PLÍCE, PLEURY A THYMU (C34, C33, C37)

8.1 Nemalobuněčný karcinom

8.1.1 Stadium I (IA1 = T1a, IA2 = T1b, IA3 = T1c 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 angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX.

8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, nebo IIB = T1a-c, T2a,b N1, 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, T4N0-1 nebo IIIB = T3-T4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-T4N3, 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 (komorbidity) 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.

Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buněk a u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny. Léčba se doporučuje do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců.

Tabulka 1. Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

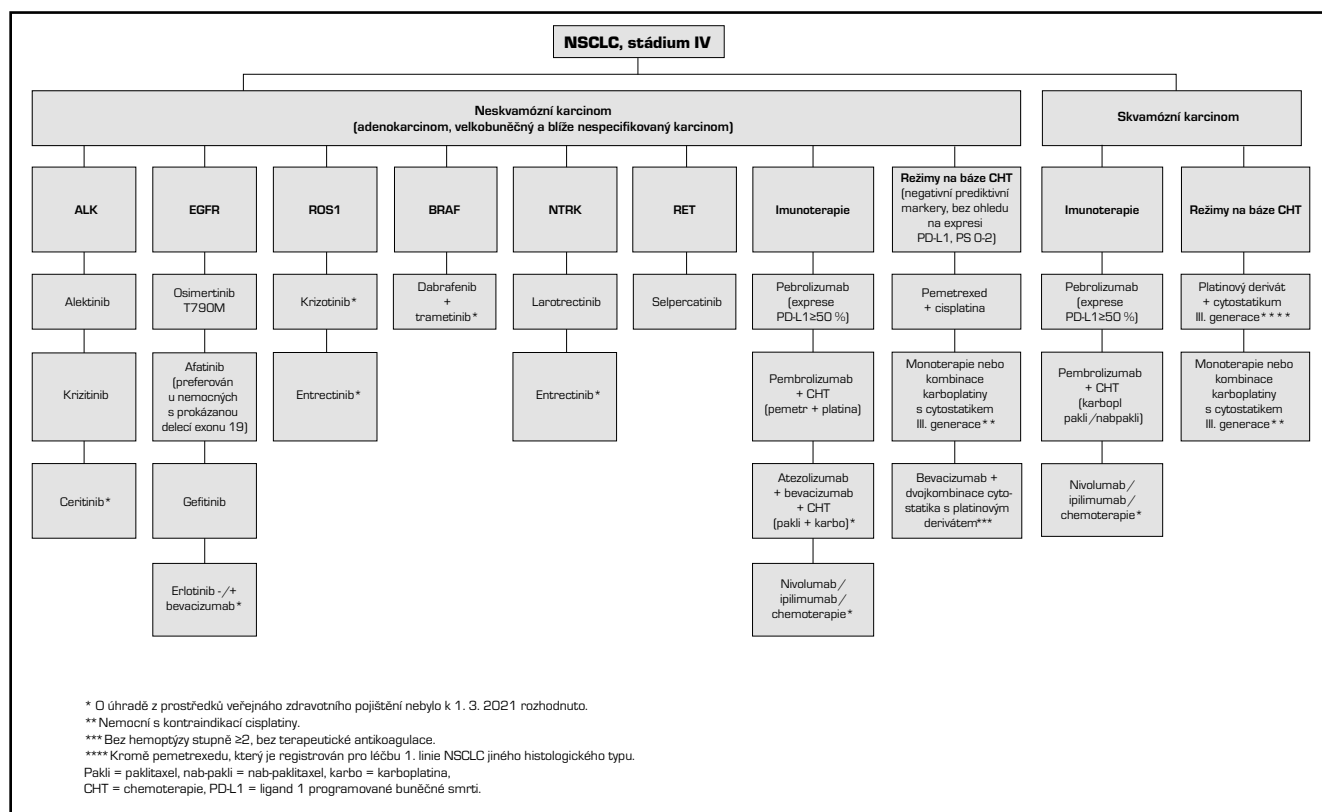
Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/m² nebo AUC)	den	interval cyklu	dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol						
cisplatina	i.v.	50	1, 8, 29, 36	28 dní	61 Gy od dne 1	+ dtto od dne 57
etoposid	i.v.	50	1–5, 29–33			
RTOG protokol						
cisplatina	i.v.	100	1, 29	28 dní	60 Gy od dne 1	ne
vinblastin	i.v.	5	1, 8, 15, 22, 29			
LAMP protokol						
					2 cykly a 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
Cisplatina + vinorelbin						
cisplatina	i.v.	80	Den 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	60–66 Gy od dne 1	0
pemetrexed	i.v.	500	1, 22, 43			4 cykly po RT

8.1.4 Stadium IV (IVA =T jakékoli, N jakékoli, M1a,b, IVB = M1c) a stadium IIIB nebo IIIC (pokud není možná souběžná chemoradioterapie nebo je radioterapie kontraindikována)

8.1.4.1 1. linie paliativní léčby

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

Algoritmus léčby NSCLC 1. linie



Rozhodnutí o indikaci cílené léčby je bezpodmínečně závislé na histologické typizaci nádoru a následném stanovení prediktivních markerů na molekulární úrovni. Vyšetření v současné době zahrnují hodnocení mutačního stavu genu EGFR, chromozomálních translokací zasahujících gen ALK, ROS1, fúzního genu NTRK1,2,3, alteraci genu BRAF a imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1. Mezi potenciální prediktivní markery dále patří vyšetření alterací genů KRAS, PIK3CA, RET, MET, FGFR1,2,3, DDR2 nebo mutace genu ERBB2 (HER2).

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

První linie léčby u pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR

U nemocných s prokázanou aktivační mutací EGFR jsou v 1. linii léčby indikovány inhibitory tyrozinkinázy EGFR – osimertinib*, gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib*. 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, dacomitinibu a osimertinibu v první linii k 1. 3. 2021 rozhodnuto.**

První linie léčby u pacientů s prokázanou translokací genu ALK

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

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 rizotinibu 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).

Brigatinib* v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) po stanovení diagnózy.

***K 1.3. 2021 nebyla v ČR pro brigatinib, ceritinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

První linie léčby u pacientů s alterací genu BRAF

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

***K 1.3. 2021 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem v první linii léčby BRAF^{V600E} pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

První linie léčby u pacientů s prokázanou translokací genu ROS1

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

Lorlatinib* je ALK/ROS inhibitor 3. generace. Je indikován po stanovení diagnózy u nemocných s translokací ROS1.

Entrectinib* je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) bez předchozí léčby inhibitory ROS1.

***K 1.3. 2021 nebyla v ČR pro crizotinib, lorlatinib, entrectinib, rapotrectinib v první linii léčby ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

Léčba pacientů s prokázaným fúzním genem NTRK1,2,3

Larotrectinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.

Entrectinib* je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu neurotrofního tyrosinkinázového receptoru (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastazující onemocnění nebo kde chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, neobdrželi předchozí léčbu inhibitorem NTRK a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby.

***K 1.3. 2021 nebyla v ČR pro larotrectinib a entrectinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada.**

První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1

Vzhledem k registraci a úhradě imunoterapeutických přípravků typu inhibitorů kontrolních bodů buňky (tzv. check-point inhibitorů), kdy některé indikace vyžadují potvrzení přítomnosti nebo určité výše exprese ligandu PD-L1, je doporučeno provádět reflexní testování této exprese u skvamózních i neskvamózních NSCLC.

Neskvamózní karcinom

Pembrolizumab je v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 %, a u nichž byly vyloučeny aberace EGFR a ALK.

Pembrolizumab* v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou je indikován v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK.

Atezolizumab* v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je v této kombinaci indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby.

Nivolumab* je indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

***V České republice nebylo o úhradě atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií a nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií v první linii k 1. 3. 2021 rozhodnuto.**

****Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je hrazen u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 %. Dále v režimu VILP u pacientů s expresí PD-L1 TPS 1–49 %.**

U nemocných s neskvamózním NSCLC 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 s neskvamózním NSCLC 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. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby. Pro nemocné nevhodné pro léčbu chemoterapií na bázi platiny (kreatinová clearance < 60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II–III, ztráta sluchu $> G2$, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny. Léčba se podává do progrese onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

Skvamózní karcinom

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

Pembrolizumab** je v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem indikován v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých.

Nivolumab* je indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic v první linii u dospělých s nádory bez senzitivizující mutace EGFR nebo translokace ALK.

Necitumumab* je indikován v kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím skvamózním 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 a nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií k 1.3. 2021 rozhodnuto.**

****Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je hrazen v režimu VILP u pacientů s expresí PD-L1 TPS 1–49 %.**

U nemocných se skvamózním typem NSCLC, u kterých není indikována biologická léčba ani imunoterapie je základem chemoterapie. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel). Doporučuje se podat 4–6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby. Pro nemocné nevhodné pro léčbu platinovou chemoterapií (kreatinová clearance < 60 ml/min., srdeční selhávání NYHA class II–III, ztráta sluchu $> G2$, obecně zhoršený zdravotní stav pacienta vylučující podání platinové chemoterapie na základě zhodnocení lékařem) je vhodnou léčbou perorální vinorelbin 50 mg 3× týdně (pondělí, středa, pátek). Jeden cyklus léčby jsou 3 týdny. Léčba se podává do progrese onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

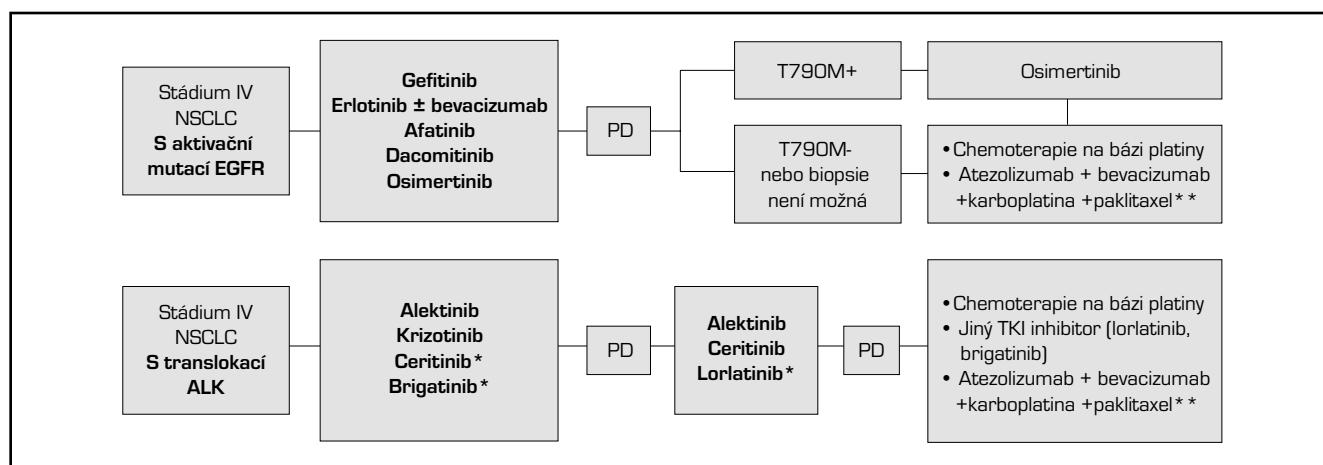
8.1.4.2 Udržovací léčba

V České republice mají 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 progresse onemocnění u pacientů o výkonnostním stavu ECOG 0-1, kteří po 4 cyklech léčby 1. linie kombinací pemetrexedu a cisplatinu dosáhli objektivní odpovědi nebo stabilizace onemocnění. Léčba je hrazena do progresse onemocnění.

Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresse 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 a další linie léčby u EGFR mutovaných/ALK pozitivních pacientů po selhání cílené léčby



**Kombinace atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel představuje efektivní léčbu alterací EGFR nebo ALK po selhání cílené léčby u pacientů s PS 0-1 a bez kontraindikací k imunoterapii.

Zdroj: ESMO GL (<https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>)

8.1.4.3.2 Druhá a další linie léčby u ALK pozitivních NSCLC

Pro pacienty s ALK pozitivním NSCLC jsou v další linii léčby registrovány tyto přípravky:

Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných 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.

Brigatinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří byli dříve léčeni crizotinibem.

Lorlatinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na anaplastickou lymfomovou kinázu (ALK), u nichž došlo k progresi onemocnění po: léčbě alectinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitory tyrozinkináz (TKI) ALK; nebo léčbě crizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.

***K 1. 3. 2021 nebyla v ČR pro brigatinib a lorlatinib ve druhé a další linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

8.1.4.3.3 Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných NSCLC

Osimertinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě EGFR TKI a byla u nich prokázána mutace T790M.

8.1.4.3.4 Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných/ALK pozitivních pacientů po selhání cílené léčby

*Atezolizumab (bez ohledu na míru exprese PD-L1) v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou, může být u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC indikován po selhání vhodných možností cílené léčby.

*Pembrolizumab v monoterapii je indikován u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčeni cílenou terapií.

***K 1.3 2021 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab v monoterapii u pacientů EGFR/ALK pozitivních ani pro pembrolizumab v monoterapii stanovena úhrada.**

8.1.4.3.5 Druhá linie a třetí linie léčby u pacientů bez řídicích mutací

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití dalšími systémovými terapiemi. 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).

Dále je v kombinaci s docetaxelem indikován ramucirumab k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění.

***K 1.3. 2021 nebyla v ČR pro nintedanib a ramucirumab 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, atezolizumab nebo *pembrolizumab v monoterapii. 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.

K 1.3. 2021 nebyla pro pembrolizumab ve 2.a 3. linii stanovena úhrada.

8.2 Malobuněčný karcinom

8.2.1 Limitované i extenzivní onemocnění

Ve stadiu limitovaném prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. Pro komitativní chemoradioterapii nelze použít režimy s antracykliny. U nemocných neprogredujících na I. linii terapie je indikováno preventivní ozáření neurokrania – ve stadiu limitovaném i extenzivním. Ve stadiu extenzivním 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 doporučených kombinací:

- karboplatina + etopozid + atezolizumab s udržovací léčbou atezolizumabem*
- karboplatina/cisplatina + etopozid + durvalumab s udržovací léčbou durvalumabem*

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

***K 1.3 2021 nebyla v ČR pro kombinaci atezolizumabu s etopozidem a karboplatinou a pro kombinaci durvalumabu s etopozidem a platinovým derivátem stanovena úhrada.**

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 Thymom, thymický karcinom

Na prvním místě je vždy zvažován resekční výkon. Adjuvantní radioterapie je zvažována od II. stádia (transkapsulární invaze).

V případě R1 resekce je indikována pooperační radioterapie, ev. v kombinaci s chemoterapií u thymického karcinomu.

V případě R2 resekce je indikována definitivní chemo-radioterapie.

V případě lokálně pokročilých stádií, která nejsou indikována k operaci, je indikována konkomitantní chemo-radioterapie.

V případě metastatického postižení je indikována chemoterapie.

Doporučené režimy chemoterapie:

Cisplatina/doxorubicin/cyklofosfamid (CAP) – thymom

Karboplatina/paclitaxel – thymický karcinom

Doxorubicin/cykloforfamid/cisplatina/vinkristin (ADOC) – thymom/thymický karcinom

Cisplatina/etoposid (PE) – thymom/thymický karcinom

Sledování po léčbě: CT hrudníku každých 6 měsíců po dobu 2 let, následně 1× ročně po dobu 5 let u thymického karcinomu a 10 let u thymomu.

8.5 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. 6 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
NSCLC – neoadjuvantní				
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny
NSCLC – adjuvantní				
karboplatina/vinorelbin – p.o. nebo i.v.				
vinorelbin	60	p.o.	1., 8.	
vinorelbin	30	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Eskalace dávky vinorelbinu na 80 mg/m² od 2. cyklu</i>				
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

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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
cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v.	1.	
cisplatina	80	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
<i>Dávkování cisplatin: 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.	
paklitaxel	200	i.v.	1.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 6 cyklů
	+			
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.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
gemcitabin/karboplatina				
gemcitabin	1200	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 5	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
vinorelbin/karboplatina				
vinorelbin	25	i.v.	1., 8.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 3 týdny 4–6 cyklů
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	90	i.v.	1., 8., 15.	
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů
<i>Dávkování karboplatiny: 5–6 AUC</i>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
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
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 uroprotektce, 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>				

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
SCLC – 2. linie				
topotekan				
topotekan	2,3	p.o.	1.–5.	à 3 týdny
SCLC – 2.–3. linie				
CAV				
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>				
doxorubicin/docetaxel				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
docetaxel	75	i.v.	1.	à 3 týdny
<i>Nestandardní režim spíše pro rezistentní a refrakterní formu</i>				
Thymický karcinom 1. linie:				
PAC				
doxorubicin	50	i.v.	1.	
cyklofosfamid	500	i.v.	1.	
cisplatina	50	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
CAPP				
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 2–4 cykly
CAV				
doxorubicin	50	i.v. kont. inf.	1.	
cyklofosfamid	800	i.v.	1.	
vinkristin	1,4	i.v.	1.	à 3 týdny 2–4 cykly
<i>Vinkristin: většinou celková dávka 2 mg</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
CHOP				
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 2–4 cykly
<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 cisplatinu: 75-80 mg/m²</i>				

Dávkování léky biologické léčby a imunoterapie

přípravek	dávka	způsob aplikace	opakování cyklu
afatinib	40 mg	p.o.	1× denně
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
gefitinib	250 mg	p.o.	1× denně
osimertinib	80 mg	p.o.	1× denně
dacomitinib	45 mg	p.o.	1× denně
alectinib	600 mg	p.o.	2× denně s jídlem
brigatinib	90 mg 180 mg	p.o. p.o.	1× denně den 1–7 1× denně od 8. dne
ceritinib	450 mg	p.o.	1× denně s jídlem
crizotinib	250 mg	p.o.	2× denně
lorlatinib	100 mg	p.o.	1× denně
entrectinib	600 mg	p.o.	1× denně
larotrectinib	100 mg	p.o.	2× denně
dabrafenib + trametinib	150 mg 2 mg	p.o. p.o.	2× denně 1× denně
atezolizumab	1200 mg	i.v.	3 týdny
durvalumab	10 mg/kg	i.v.	2 týdny
durvalumab	1500 mg	i.v.	4 týdny
nivolumab	240 mg	i.v.	2 týdny
nivolumab	480 mg	i.v.	4 týdny
pembrolizumab	200 mg	i.v.	3 týdny
pemrolizumab	400 mg	i.v.	6 týdnů (jen monoterapie)
ramucirumab	10 mg/kg	i.v.	3 týdny, před chemoterapií
nintedanib	200 mg	p.o.	2×denně, den 2–21
necitumumab	800 mg	i.v.	den 1 + 8, 3 týdny

8.6 Sledování nemocných po onkologické léčbě

I po diagnóze rakoviny plic je velmi důležité doporučit abstinenci od kouření včetně pasivní expozice tabákovému kouři. Ovlivní se tak významně doba přežití, účinnost onkologické léčby i kvalita života. Pokud lékař nemá kapacitu, měl by doporučit nejbližší možnost intenzivní léčby závislosti na tabáku. Kontakty jsou např. na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku www.slzt.cz: přes 40 center pro závislé na tabáku, cca 200 lékáren poskytujících poradenství, telefonní

linka pro odvykání, adiktologické ambulance či mobilní aplikace zdarma. Další weby jsou např. www.koureni-zabiji.cz, www.bezcigaret.cz.

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně operovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem je poměrně nízký a v jednotlivých regionech České republiky může být odlišný. V celé České republice nepřesahuje 20 %. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu špatná. Medián přežití těchto nemocných obvykle nepřesahuje 18–24 měsíců jde-li o místně pokročilý nádor, a 12–18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již diseminovaný. I přes výše uvedené údaje je vhodné sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení léčby.

Sledování nemocných s karcinomem plic po ukončení onkologické léčby (dispenzarizace) se týká všech nemocných s karcinomem plic. Patří do rukou pneumologa, který se onkologické problematice věnuje dlouhodobě nebo do rukou klinického onkologa, který má nastavenou spolupráci s pneumologem. V průběhu sledování je potřebná spolupráce s praktickým lékařem, a pokud nebyl nemocný léčen v komplexním onkologickém centru i s klinickým onkologem a pneumologem.

Sledování nemocných po ukončené léčbě má za cíl *časně odhalit progresi* v období, kdy je rozsah nádoru a stav výkonnosti takový, že je možná další léčba. Z publikovaných studií vyplývá, že k zachycení recidivy dochází většinou při klinickém vyšetření. Prodloužení života nebylo při pravidelném sledování prokázáno, ale včasné zahájení léčby při progresi vede k zamezení nebo zpomalení příznaků, které karcinom plic vyvolává. Včasné zachycení progresu umožňuje nejen léčbu chirurgickou, chemoterapii, biologickou léčbu, radioterapii, ale i včasné zahájení léčby paliativní.

Dalším cílem sledování je *zachycení jiného, duplicitního nádoru* (karcinomu plic nebo nádoru v jiné lokalizaci). Nemocní s karcinomem plic jsou totiž ohroženi vznikem duplicity ve 2–15 %.

V průběhu sledování nemocných s karcinomem plic lze *identifikovat i neonkologické problémy*, jako jsou komplikace dříve podané nebo provedené léčby, a také souběžná onemocnění, která jsou někdy mylně interpretována jako progresu základního onemocnění.

Na frekvenci kontrol po ukončení léčby není jednoznačný názor, ale většina publikací se shoduje na následujícím postupu. Po radikální léčbě karcinomu plic je v prvním roce od jejího ukončení doporučeno provádět kontroly po 3 měsících. Během kontroly se odebírá anamnéza, provádí fyzikální vyšetření, radiologické vyšetření včetně CT, hematologické a biochemické vyšetření včetně nádorových markerů a bronchoskopické vyšetření. V průběhu 2. a 3. roku jsou doporučeny kontroly po 4 měsících, 4. a 5. rok po 6 měsících a v následujících letech jedenkrát ročně. Při každé kontrole je nutné zaměřit se při odběru anamnézy především na obtíže, zejména na novou nebo recidivující bolest na hrudníku, nově vzniklý kašel nebo změnu charakteru kašle, hemoptýzu, chrapot, škytavku, hubnutí, nechutenství, neurologické obtíže, kostní bolest.

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, Dombernowsky 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. 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.
4. 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.
5. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
6. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Tird-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
7. 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.
8. Laskin J.J., Sander A.B.: State of the Art in the 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 upddate 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. 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.
13. 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.
14. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
15. Scagliotti G V, Park K, Patil S et al: Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemonaive 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.
16. 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.

17. 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.
18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
19. 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.
20. Sculier J-P, Moro-Sibilot D. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan 12.
26. 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.
27. 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.-
28. NCCN Guidelines version 1. 2021 - Thymomas and Thymic Carcinomas.
29. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, LUME-Lung 1 Study Group 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. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2. Epub 2014 Jan 9
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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.
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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;373(2):123-35
40. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9
41. 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.
42. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.
43. Tagrisso, dostupné na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=W-C0b01ac058001d124
44. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, ALEX Trial Investigators, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6.
45. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376, s. 629-640.
46. 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.
47. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
48. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):255-65.
49. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.; KEYNOTE-024 Investigators. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-1833.
50. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-2092.

51. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25
52. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125
53. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904. Epub 2017 May 5.
54. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X. Epub 2014 Jun 2
55. Planchard, D., Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019, 30(5): 863-870
56. NCCN (2021). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2021
57. Matěj R, Dunder P, Hornychovej H., Ryňáková A., Tichý. Národní doporučený postup pro biotické vyšetření. <http://www.patologie.info/soubory/all/2019-5>
58. NCCN (2021). Small Cell Lung Cancer. version 2.2021.
59. D M Kowalski, A Morabito, A Montanino, et. al. Final results of randomized phase II trial of metronomic vs weekly oral vinorelbine (OV) as first-line chemotherapy (CT) in advanced NSCLC patients unfit to platinum-based CT (P-CT): Tempo-Lung. *Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019*, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.091>
60. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 and this online publication: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> ESMO Guidelines; Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee
61. Camidge et al. *J Clin Oncol*. 2020; Aug 11:JCO2000505. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
62. Miho J. Fuse et AL. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2017; DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0909
63. Al-Salama ZT, Keam SJ. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Sep;79 (13):1477-1483. doi: 10.1007/s40265-019-01177-y.
64. Horn L et al. Phase 3 Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive NSCLC Patients: eXalt3. *WCLC2020, Presidential Symposium, Aug 8, 2020*.
65. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. Presented at: ASCO20 Virtual Scientific Program. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl):abstr 9501.
66. <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>