

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)

U operabilních pacientů je indikována chirurgická léčba. Adjuvantní chemoterapie není ve stadiu IA indikována. Ve stadiu IB je možné zvážit podání adjuvantní chemoterapie v případě rizikových faktorů jako je angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX. Po úplné resekci nádoru ve stadiu IB s průkazem delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) je indikován osimertinib* v adjuvanci. U inoperabilních je indikována radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT).

8.1.2 Stadium II (IIA = T2bN0, nebo IIB = T1a-c, T2a,b N1, T3N0, vše M0)

Operabilní: Chirurgická léčba + adjuvantní chemoterapie nebo cílená léčba osimertinibem* po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R). Ve výjimečných případech může být indikována 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.

U dospělých pacientů ve stadiu IIIA po úplné resekci, jejichž nádory mají delece exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) je indikována léčba adjuvantním osimertinibem* v monoterapii.

*** K 1. 3. 2022 nebylo v České republice o úhradě osimertinibu v adjuvantní léčbě stadia IB - IIIA rozhodnuto.**

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 ozáření 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.

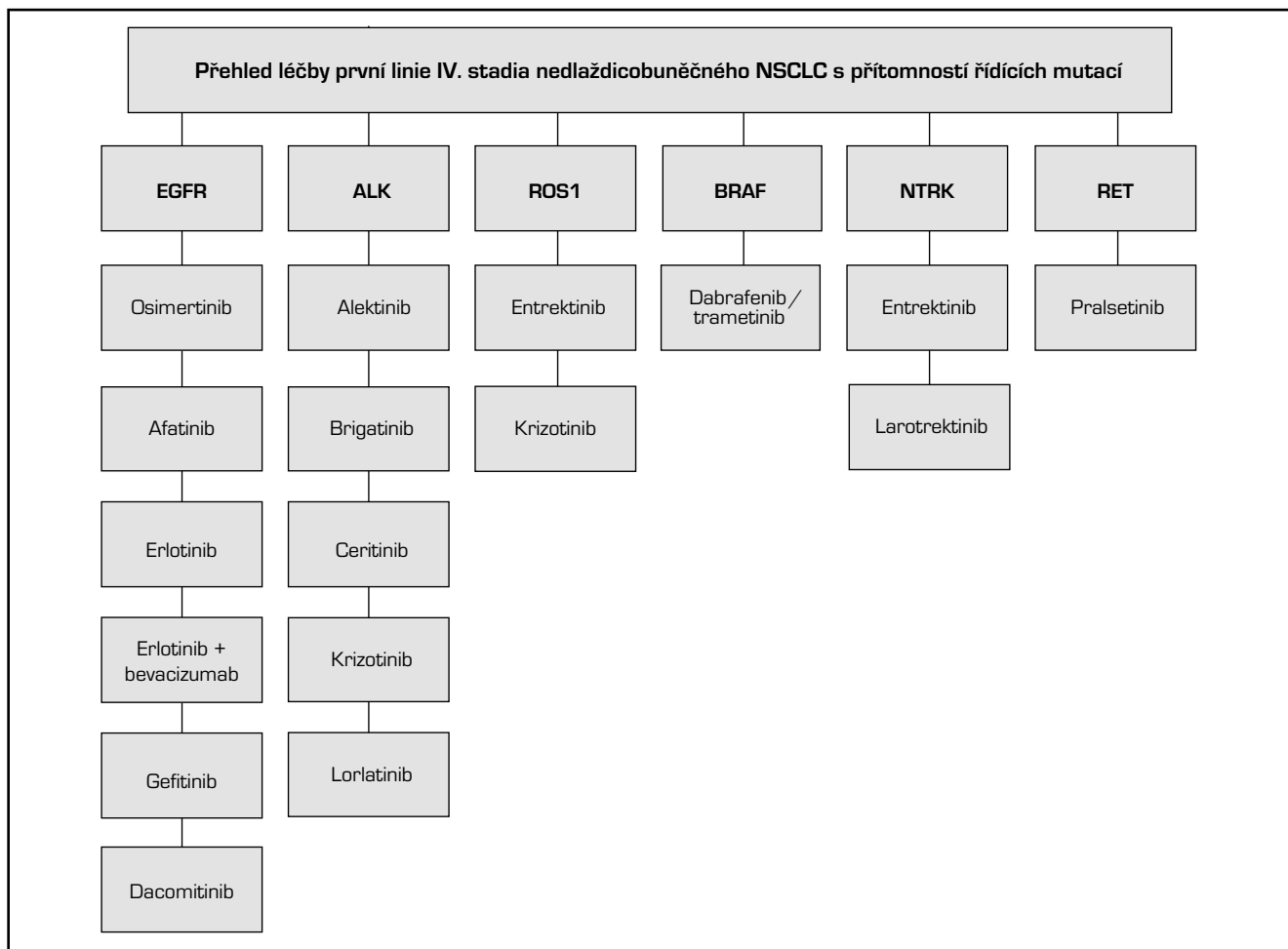
Tabulka 1. Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

Cytostatikum	způsob podání	dávka (mg/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 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)

Rozhodnutí o indikaci cílené léčby nebo imuno(chemo)terapie je bezpodmínečně závislé na histologické typizaci nádoru a následném stanovení prediktivních markerů na molekulární úrovni. Prediktivní testování v současné době zahrnuje reflexní testování dle platných algoritmů pro hodnocení mutačního stavu genu EGFR, chromozomálních translokací zasahujících gen ALK, ROS1 a imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1 nebo komplexní molekulární testování metodou NGS. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA (27 genů) a RNA (12 genů), které je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC a nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování. Testování metodou NGS bude vždy prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy. (podrobněji viz www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf)

8.1.4.1 Léčba pacientů s průkazem řídících mutací



8.1.4.1.1 Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR

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 je indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a nebo k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M*.
- Afatinib je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI.
- Erlotinib je indikován v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR a nebo k převedení na udržovací léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR a stabilizací nemoci po standardní chemoterapii první linie*.
- Erlotinib v kombinaci s bevacizumabem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)
- Gefitinib v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK.
- Dacomitinib* je v monoterapii indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

*** K 1. 3. 2022 nebylo v České republice o úhradě osimertinibu v 1L v přítomnosti mutace T790M rozhodnuto. Dále nebylo rozhodnuto o úhradě erlotinibu v udržovací léčbě, kombinaci erlotinibu + bevacizumabu a dacomitinibu.**

Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných NSCLC

• T790M pozitivita:

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.

• T790M negativita:

V případě T790M negativity zjištěnou rebiopsií nebo tekutou biopsií je indikována chemoterapie na bázi platiny nebo immuno(chemo)terapie.

Ve třetí linii léčby je možno použít inhibitor tyrozinkinázy EGFR (erlotinib nebo afatinib), pokud nebyl použit v 1. nebo 2. linii.

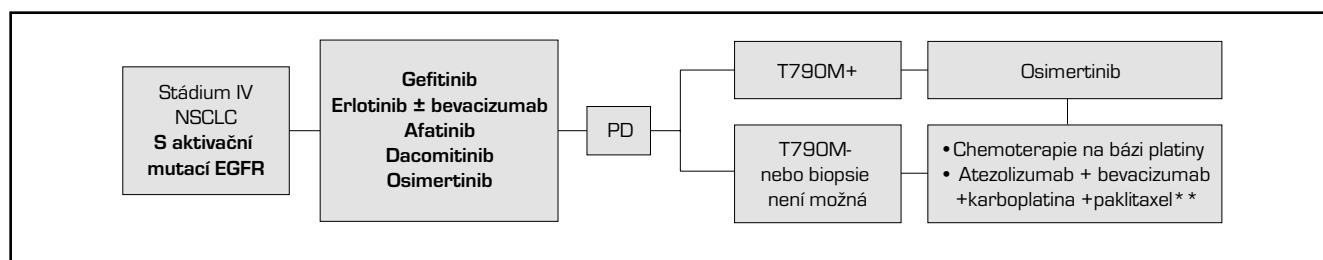
(pozn: pro přesné znění úhradového indikačního omezení u afatinibu viz www.sukl.cz)

• 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 2022 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab nebo pembrolizumab v monoterapii po selhání cílené léčby stanovena úhrada.**



****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 (www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf)

8.1.4.1.2 Léčba pacientů s prokázanou translokací genu ALK

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).
- Brigatinib v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK.
- Ceritinib* v monoterapii je indikován v první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).
- Krizotinib je v monoterapii indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)
- Lorlatinib* je v monoterapii indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), kteří dříve nebyli léčeni inhibitorem ALK.

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

Druhá a další linie léčby u ALK pozitivních NSCLC

• Po progresi na chemoterapii:

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

• **Po progresi na krizotinibu:**

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

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

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

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 krizotinibem a nejméně jedním dalším ALK TKI.

• **Po progresi na alektinibu nebo ceritinibu:**

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 alektinibem nebo ceritinibem jako první léčbě inhibitorem tyrozinkináz (TKI) ALK.

Přehledná tabulka možných sekvencí léčby ALK TKI podle indikací:

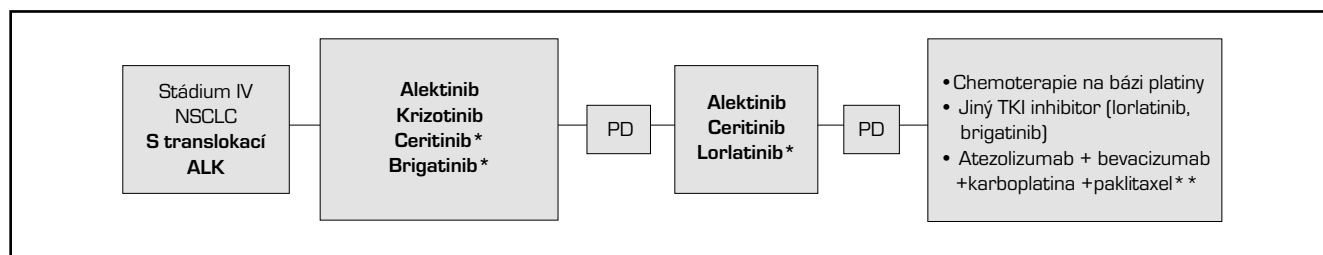
(pozn.: nejedná se o nepřímé srovnání jednotlivých preparátů)

1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib Brigatinib Ceritinib* Krizotinib Krizotinib Krizotinib Lorlatinib*	Lorlatinib* Lorlatinib* Alektinib Ceritinib Brigatinib*	 Lorlatinib* Lorlatinib* Lorlatinib*

• **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 ≥ 1 % a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčeni cílenou terapií.



***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro brigatinib a lorlatinib ve druhé a další linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou ani pro atezolizumab nebo pembrolizumab v monoterapii po selhání cílené léčby stanovena úhrada.**

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

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

8.1.4.1.3 Léčba pacientů s prokázanou translokací genu ROS1

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

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro krizotinib v léčbě ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

8.1.4.1.4 Léčba pacientů s prokázanou 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. 2022 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem v první linii léčby BRAFV600E pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

8.1.4.1.5 Léčba pacientů s prokázaným fúzním genem NTRK1,2,3

- 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, nebo kteří neobdrželi předchozí léčbu inhibitory NTRK a nebo kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby.
- 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.

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro larotrectinib a entrectinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada.**

8.1.4.1.6 Léčba pacientů s prokázanou fúzí genu RET

- Pralsetinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou fúzí genu RET (rearranged during transfection) bez předchozí léčby inhibitory RET.
- Selperkatinib* je indikován v monoterapii k léčbě dospělých s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s pozitivitou RET fúze, kteří vyžadují systémovou léčbu po předchozí léčbě imunoterapií a/ nebo chemoterapií založenou na platině.

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro pralsetinib a selperkatinib u pacientů s prokázanou RET fúzí stanovena úhrada.**

8.1.4.1.7 Druhá a další linie léčby u pacientů s prokázanou mutací genu KRAS p.G12C

- Sotorasib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro sotorasibem stanovena úhrada.**

8.1.4.1.8 Druhá a další linie léčby u pacientů s prokázanou skipping mutací exonu 14 v genu MET

- Tepotinib* je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací METex14 po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

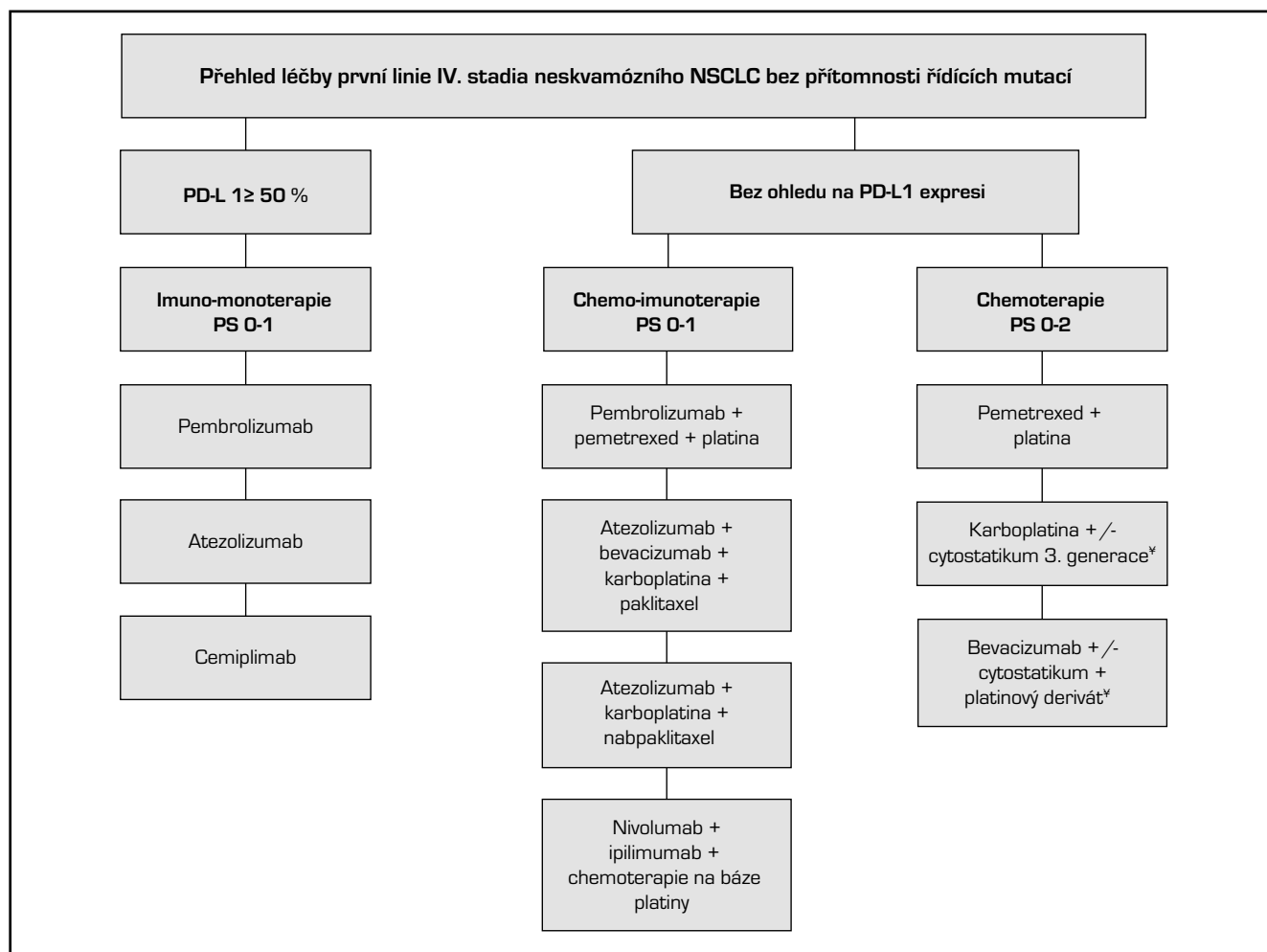
***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro tepotinibem stanovena úhrada.**

8.1.4.2 Léčba pacientů bez průkazu řídících mutací

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.

8.1.4.2.1 První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1

8.1.4.2.1.1 První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1 u neskvamózního karcinomu



* Bez hemoptýzy stupně ≥ 2 , bez terapeutické antikoagulace

Imunomonoterapie u PD-L1 exprese $\geq 50\%$:

- 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) $\geq 50\%$, a u nichž byly vyloučeny aberace EGFR a ALK.
- Atezolizumab* v monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buňkách (TC) nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.
- Cemiplimab* v monoterapii je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (u $\geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:

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.

- Atezolizumab* v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo bez přestavby 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.

- 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.

***K 1. 3. 2022 v České republice nebylo o úhradě atezolizumabu a cemiplimabu v monoterapii nebo atezolizumabu v kombinaci s chemoterapií +/- bevacizumab v první linii rozhodnuto.**

****Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je hrazen v režimu VILP u pacientů s expresí PD-L1 TPS 1–49 % a v režimu trvalé úhrady u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 50\%$.**

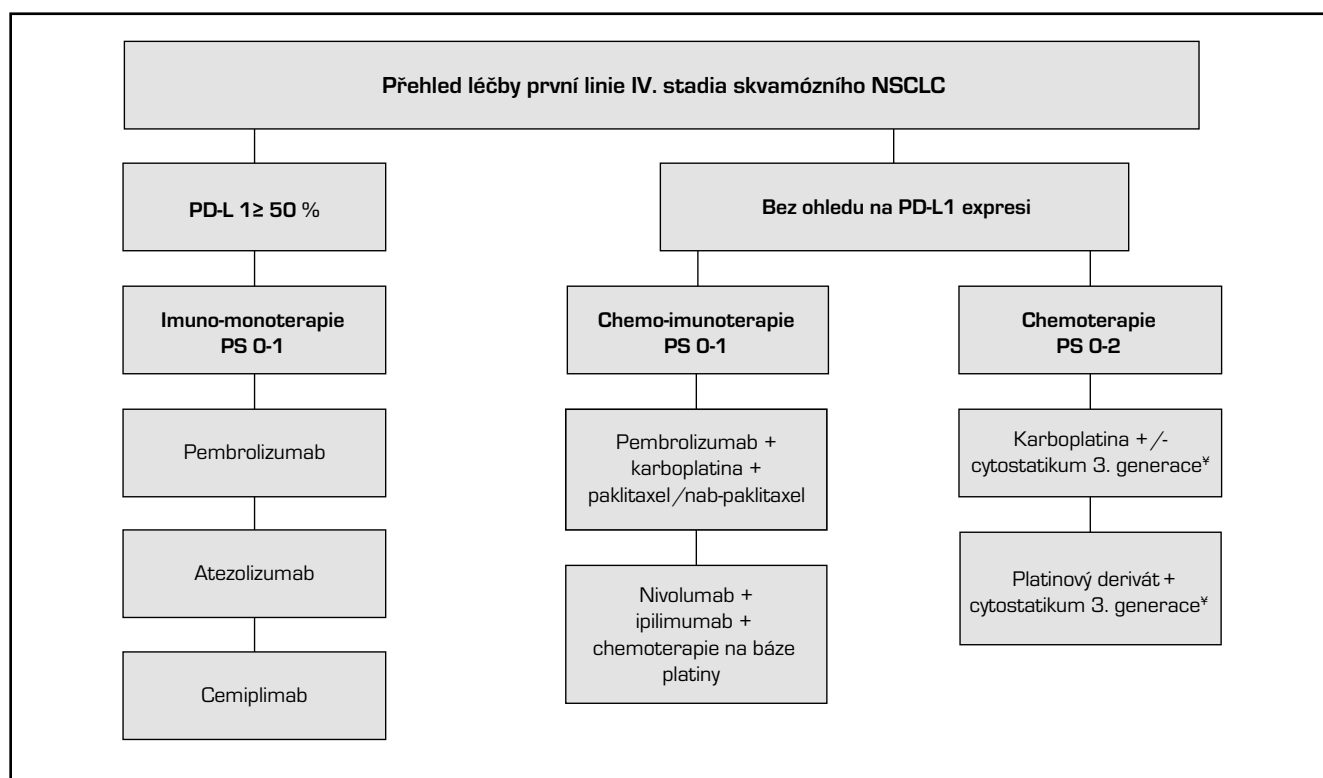
*****Kombinace ipilimumab, nivolumab a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 0–49%.**

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 progresu onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.1 První linie léčby u pacientů s expresí ligandu PD-L1 u skvamózního karcinomu



¥ Kromě pemetrexedu, který je registrován pro léčbu 1L NSCLC jiného histologického typu

Imunomonoterapie u PD-L1 exprese $\geq 50\%$:

- 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) $\geq 50\%$, a u nichž nebyly prokázány aberace EGFR a ALK.
- Atezolizumab * v monoterapii je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buňkách (TC) nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

- Cemiplimab* v monoterapii je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 ($u \geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC.

Imunochemoterapie bez ohledu na expresi PD-L1:

- 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.

***K 1. 3. 2022 v České republice nebylo o úhradě atezolizumabu a cemiplimabu v monoterapii v první linii rozhodnuto.**

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

*****Kombinace ipilimumab, nivolumab a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 0–49%.**

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 přehodnocení k posouzení efektu léčby. Pro nemocné nevhodné pro léčbu platinovou chemoterapií (kreatininová 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 progresu onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.1.3 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 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.

8.1.4.2.2 Druhá a další linie léčby u pacientů bez řídicích mutací

Standardem léčby pacientů (mužů a žen) starších 18 let se skvamózním i neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je terapie checkpoint inhibitory. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii. U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ pembrolizumab* v monoterapii.

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití další linií systémové terapie. Doporučena je monoterapie. Srovnatelnou účinnost prokázal v této indikaci docetaxel a pemetrexed (pouze u pacientů s nedlaždicobuněčnou histologií), pokud nebyly podány v první linii. Další léčebnou alternativou ve druhé nebo třetí linii je erlotinib, a to především u pacientů nevhodných na imunoterapii nebo s EGFR neznámým/wild typem statusem. 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 vasculární 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 progresu onemocnění.

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro pembrolizumab ve 2. a 3. linii stanovena úhrada. Dále není hrazena terapie nintedanibem a ramucirumabem.**

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 konkomitantní 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
- cisplatina + irinotekan

***K 1.3 2022 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 trvající alespoň 3 měsíce a s následným relapsem zjištěným nejmeně 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
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin

8.3 Maligní mezoteliom pleury

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

Nivolumab* je indikován v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného maligního mezoteliomu pleury u nepředlčených dospělých pacientů.

***K 1. 3. 2022 nebyla v ČR pro nivolumab v kombinaci s ipilimumabem stanovena úhrada.**

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/paklitaxel – thymický karcinom
- Doxorubicin/cyklofosfamid/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

Tab. 8.6 1 – neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie

Přípravek	dávka (mg/m ²) nebo AUC	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu
<u>NSCLC – neoadjuvantní</u>				
karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	200	i.v.	1.	3 týdny
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
<u>NSCLC – adjuvantní</u>				
cisplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				
vinorelbin nebo	30	i.v.	1., 8.	3 týdny
vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1., 8.	
cisplatina	80	i.v.	1.	
karboplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1	3 týdny
vinorelbin	30	i.v.	1,8	
vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1,8	
karboplatina/paklitaxel				
karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1	3 týdny
paklitaxel	175–200	i.v.	1	
Počet cyklů v neoadjuvanci 3-4, v adjuvanci 4, po 2. cyklu je nutné přehodnocení k posouzení efektu léčby				3 týdny

Tab. 8.6.2 – NSCLC – mono-imunoterapie

Přípravek	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání	
<u>Konsolidační/adjuvantní léčba po chemoradioterapii neresekovatelného NSCLC</u>					
durvalumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	1	2 týdny	12 měsíců
	1500 mg			4 týdny	12 měsíců
<u>Paliativní léčba 1. linie NSCLC</u>					
atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg		1	3 týdny	do progresu
	1680 mg		1	4 týdny	do progresu
cemiplimab	350 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	do progresu
pembrolizumab	200 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg		1	6 týdnů	24 měsíců
<u>Paliativní léčba NSCLC po selhání chemoterapie</u>					
atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg		1	3 týdny	do progresu
	1680 mg		1	4 týdny	do progresu
nivolumab	240 mg	i.v. 30 min	1	2 týdny	24 měsíců
pembrolizumab	200 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg		1	6 týdnů	24 měsíců

Tab. 8.6.3. NSCLC – kombinovaná imuno-chemoterapie

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání	
Pembrolizumab/platina/pemetrexed (neskvamózní – KN-189)					
pembrolizumab	200 mg nebo 400 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny 6 týdnů	24 měsíců 24 měsíců
pemetrexed	500 mg/m²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	do progresse
cisplatina nebo karboplatina	75 mg/m² AUC 5	i.v. 120 min+hydratace i.v. 60 min	1 1	3 týdny 3 týdny	4 cykly 4 cykly
Pembrolizumab/platina/paklitaxel resp. nab-paklitaxel (skvamózní – KN-407)					
pembrolizumab	200 mg nebo 400 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny 6 týdnů	24 měsíců 24 měsíců
paklitaxel nebo nab-paklitaxel	175–200 mg/m² 100 mg/m²	i.v. 3 hod i.v. 30 min	1 1, 8, 15	3 týdny 3 týdny	4 cykly 4 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4 cykly
Atezolizumab/bevacizumab/karboplatina/paklitaxel (neskvamózní – Impower150)					
atezolizumab	1200 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	3 týdny	do progresse
bevacizumab	15 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	3 týdny	do progresse
paklitaxel	175–200 mg/m²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4–6 cyklů
Atezolizumab/karboplatina/nab-paklitaxel (neskvamózní – IMpower130)					
atezolizumab	1200 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	3 týdny	do progresse
nab-paklitaxel	100 mg/m²	i.v. 30 min	1, 8, 15	3 týdny	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4-6 cyklů
Nivolumab/ipilimumab/platina/pemetrexed (neskvamózní – CM-9LA)					
nivolumab	360 mg	i.v. 30 minut	1	3 týdny	24 měsíců
ipilimumab	1mg/kg	i.v. 30 minut	1	6 týdnů	24 měsíců
pemetrexed	500 mg/m²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	2 cykly
cisplatina nebo karboplatina	75 mg/m² AUC 5-6	i.v. 120 min+hydratace i.v. 60 min	1 1	3 týdny 3 týdny	2 cykly 2 cykly
Nivolumab/ipilimumab/karboplatina/paklitaxel (skvamózní – CM-9LA)					
nivolumab	360 mg	i.v. 30 minut	1	3 týdny	24 měsíců
ipilimumab	1mg/kg	i.v. 30 minut	1	6 týdnů	24 měsíců
paklitaxel	175-200 mg/m²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	2 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	2 cykly

Komentář k léčebným schémátům: Uvedená doporučení jsou založená na nejnovějších medicínských poznatcích a nemusí se vždy shodovat s pravidly úhrady léku od plátce péče. Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL. www.sukl.cz/modules/medication/search.php

Tab. 8.6.4 NSCLC paliativní chemoterapie

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
1.linie				
Karboplatina/paklitaxel				
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny 4-6 cyklů
paklitaxel	175-200	i.v. 3 hod	1	4-6 cyklů
Karboplatina/paklitaxel („geriatrický“)				
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	4 týdny 4 cykly
paklitaxel	90	i.v. 60 min	1, 8, 15	4 cykly
Karboplatina/paklitaxel/bevacizumab (neskvamózní)				
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	3 týdny do progresu
paklitaxel	175-200	i.v. 3 hod	1	4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4-6 cyklů
Platina/vinorelbin i.v.				
vinorelbin	25-30	i.v. 15 min	1, 8	3 týdny 4-6 cyklů
cisplatina nebo	75-80	i.v. 120 min + hydratace	1	4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4-6 cyklů
Platina/vinorelbin p.o.				
vinorelbin	60 C1, pak 80	p.o.	1, 8	3 týdny 4-6 cyklů
cisplatina nebo	75-80	i.v. 120 min + hydratace	1	4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4-6 cyklů
Platina/pemetrexed (neskvamózní)				
pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	3 týdny do progresu
cisplatina nebo	75-80	i.v. 120 min + hydratace	1	4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4-6 cyklů
Platina/gemcitabin				
gemcitabin	1200	i.v. 30 min	1, 8	3 týdny 4-6 cyklů
cisplatina nebo	75-80	i.v. 120 min + hydratace	1	4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4-6 cyklů
Platina/docetaxel				
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	3 týdny 4-6 cyklů
cisplatina nebo	75	i.v. 120 min + hydratace	1	4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	4-6 cyklů

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
2. linie				
Docetaxel				
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	3 týdny do progresu
Docetaxel/nintedanib				
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	3 týdny do progresu
nintedanib	200 mg	p.o.	2–21	do progresu
Docetaxel/ramucirumab				
ramucirumab	10mg/kg	i.v. 60 min	1	3 týdny do progresu
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
Pemetrexed (jen neskvamózní)				
pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	3 týdny do progresu
Vinorelbin				
vinorelbin	25–30	i.v. 15 minut	1	do progresu 1 týden
vinorelbin	50	p.o.	1, 3, 5	1 týden

Tab. 8.6.5 NSCLC molekulárně cílená léčba

Přípravek	dávka (mg/m²)	forma podávání	způsob podávání
Afatinib	40 mg	p.o.	1× denně
Erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
Erlotinib/bevacizumab			
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
bevacizumab	7,5mg/kg	i.v. 90→60→30min	cyklus 2 týdny
Erlotinib/ramucirumab			
erlotinib	150 mg	p.o.	1× denně
ramucirumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	cyklus 2 týdny
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.	1× denně den 1–7 1× denně od 8. dne
Ceritinib	450 mg	p.o.	1× denně s jídlem
Cizotinib	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			
dabrafenib	150 mg	p.o.	2× denně
trametinib	2 mg	p.o.	1× denně
Sotorasib	960 mg	p.o.	1× denně
Tepotinib	450 mg	p.o.	1× denně

Tab. 8. 6. 6 Malobuněčný karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
<u>Konkomitantní chemoradioterapie stadia I- III</u>				
Cisplatina/etoposid				3 týdny
etoposid	75–100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
cisplatina	75 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	
Karboplatina/etoposid				3 týdny
etoposid	75 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	
<u>Paliativní 1. linie</u>				
Karboplatina/etoposid/atezolizumab (IMpower133)				3 týdny
atezolizumab	1200 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	do progresu
etoposid	100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	4 cykly
Platina/etoposid/durvalumab (CASPIAN)				3 týdny
durvalumab	1500 mg	i.v. 60 min	1	do progresu
etoposid	80–100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4 cykly
cisplatina nebo	75–80 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	4 cykly
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4 cykly
Platina/etoposid				3 týdny
etoposid	80–100 mg/m ²	i.v. 60 min	1–3	4–6 cyklů
cisplatina nebo	75–80 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	
Cisplatina/irinotekan a 4 týdny				4 týdny
irinotekan	60 mg/m ²	i.v. 60 min	1, 8, 15	4 cykly
cisplatina	60 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1	
Cisplatina/irinotekan a 3 týdny				3 týdny
irinotekan	65 mg/m ²	i.v. 60 min	1, 8	4–6 cyklů
cisplatina	60 mg/m ²	i.v. 120 min + hydratace	1, 8	
Karboplatina/irinotekan				4 týdny
irinotekan	50 mg/m ²	i.v. 30 min	1, 8, 15	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 minut	1	

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
<u>Paliativní 2. linie rezistentní nebo 3. linie</u>				
Topotekan				
Topotekan	1,5 mg/m ²	i.v. 30 min	1–5	3 týdny, do progrese
Topotecan	2,3 mg/m ²	p.o.	1–5	3 týdny, do progrese
CAV				
vinkristin	2 mg	i.v. bolus	1	3 týdny 4–6 cyklů
doxorubicin	40 mg/m ²	i.v. 30 min	1	
cyklofosfamid	1000 mg/m ²	i.v. 60 min	1	
Paklitaxel				
paklitaxel	80 mg/m ²	i.v. 60 min	1	1 týden, do progrese
paklitaxel	175 mg/m ²	i.v. 3 hodiny	1	3 týdny, do progrese
Irinotekan				
irinotecan	100mg/m ²	i.v. 90 minut	1	1 týden, do progrese

Tab. 8. 6. 7 Maligní mezoteliom pleury a thymom/thymický karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
<u>Maligní mezoteliom pleury</u>				
Cisplatina/pemetrexed				
pemetrexed	500	i.v. 10-15 min	1	3 týdny 6 cyklů
cisplatina	75-80	i.v. 120 min+hydratace	1	6 cyklů
Nivolumab/ipilimumab				
nivolumab	360 mg	i.v. 30 min	1	do progresse 3 týdny
ipilimumab	1mg/kg	i.v. 30 min	1	6 týdnů
Thymom, thymický karcinom				
Cisplatina/doxorubicin/cyklofosfamid (CAP)				
doxorubicin	50	i.v. 30 min	1	3 týdny 4-6 cyklů
cyklofosfamid	500	i.v. 60 min	1	
cisplatina	50	i.v. 120 min+hydratace	1	
Doxorubicin/cyklofosfamid/cisplatina/vincristin (ADOC)				
doxorubicin	40	i.v. 30 min	1	3 týdny 4-6 cyklů
cisplatina	50	i.v. 120 min+hydratace	1	
vincristin	0,6	i.v. bolus	3	
cyklofosfamid	700	i.v. 60 min	4	
Karboplatina/paklitaxel				
paklitaxel	225	i.v. 3 hod	1	3 týdny 4-6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	
Cisplatina/etoposid				
etoposid	120	i.v. 60 min	1-3	3 týdny 4-6 cyklů
cisplatina	60	i.v. 120 min+hydratace	1	
Etoposid/ifosfamid/cisplatina				
etoposid	75	i.v. 60 min	1-4	3 týdny 4 cykly
ifosfamid	1200	i.v. kontinuálně	1-4	
cisplatina	20	i.v. 60 min+hydratace	1-4	

8.7 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 lékařů 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 progresse 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. 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.
3. Matěj R, Dunder P, Hornychová H a kol. Nádory plic. Doporučený postup pro bioptické vyšetření. <http://www.patologie.info/soubory/all/2019-5>
4. Ardizzoni A, Hansen HH, Dornowski 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.
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. 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.
7. 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.
8. Paz-Ares L., Chen Y., Reinmuth N. et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(10), 7-8.
9. Reck M., Liu S.V., Mansfield A.S., et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo)+ carboplatin+ etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology*, 2019, 30, 710-711.

10. Reck M, Kaiser R, Mellemaard 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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.
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. Kumar A., Wakelee H.: Second- and Tird-Line Treatments in Non-Small Cell Lung cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006, 7:37-49.
21. 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.
22. Porta R.R., Wittekind CH., Goldstraw P.: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005, 49: 25-33.
23. 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.
24. 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.
25. Scagliotti G.: An evaluation of pemetrexed in second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005, 6 (16): 2855-2866.
26. 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.
27. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: Vinorelbin plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl j. Med* 2005, 352: 2589-2597.
28. 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.
29. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930.
30. 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.
31. 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.
32. 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>
33. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu, TE et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 22(14_suppl), 7022-7022.
34. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
35. Chen G, Feng J, Zhou C et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology*, 2013 24(6), 1615-1622.
36. 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.
37. 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.
38. Mok TS, Wu YI, Ahn MJ, et al.: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376, s. 629-640.
39. 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
40. Ramalingam, S. S., Gray, J. E., Ohe, Y., Cho, B. C., Vansteenkiste, J., Zhou, C., ... & Planchard, D. (2019). Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Annals of Oncology*, 30, v914-v915.
41. Herbst, R. S., Tsouboi, M., John, T., Grohé, C., Majem, M., Goldman, J. W., ... & Wu, Y. L. (2020). Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIA EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol*, 38(18_suppl), LBA5.
42. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(11), 1454-1466.
43. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(5), 625-635.
44. 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.

45. 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.-
46. 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.
47. 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
48. 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.
49. 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.
50. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(31), 3592.
51. Shaw AT, Felip E, Bauer TM. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(12), 1590-1599.
52. Solomon B, Bauer TM, De Marinis F et al. LBA2 Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. *Annals of Oncology*, 2020, 31, S1180-S1181.
53. 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.
54. 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
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020, 15(10), 1657-1669.
60. 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.
61. 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.
62. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(24), 2288-2301.
63. Reck M, Shankar G, Lee A et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations. *Expert review of respiratory medicine*, 2020, 14(2), 125-136.
64. 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
65. Sezer A, Gogishvili M, Bentsion D et al. P2. 01-01 Cemiplimab, a Human PD-1 Monoclonal Antibody, Versus Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced NSCLC with PD-L1 ≥ 50%. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(10), S638.
66. Reck M, Ciuleanu T.E., Dols M.C., et al. Nivolumab (NIVO)+ ipilimumab (IPI)+ 2 Cycles of Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) vs. 4 Cycles Chemo as First-Line (1L) Treatment for Stage IV/Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(1), S2.
67. 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
68. Al-Salama ZT, Keam SJ. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Sep;79 (13):1477-1483. doi: 10.1007/s40265-019-01177-y.
69. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(2), 261-270.
70. Planchard D, Smit EF, Groen HJ et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(10), 1307-1316.
71. Drilon A, Kummer S, Moreno V et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. *Annals of Oncology*, 2019. 30, ii48-ii49.
72. Drilon A, Oxnard GR, Tan DS, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(9), 813-824.
73. Gainer JF, Curigliano G, Kim DW. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2021.
74. Li B, Skoulidis F, Falchook G, Sacher et al. PS01. 07 Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p. G12C Mutant NSCLC: First Disclosure of the Codebreak 100 Primary Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, 16(3), S61.
75. Krug L.M: An Overview of Chemotherapy for Mesothelioma. *Hematol Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
76. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(2), 239-253.
77. 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.
78. 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
79. NCCN Guidelines version 1.2022 - Non-Small Cell Lung Cancer.
80. NCCN Guidelines version 1.2022 - Small Cell Lung Cancer.
81. NCCN Guidelines version 1.2022 - Malignant Pleural Mesothelioma
82. NCCN Guidelines version 1. 2022 - Thymomas and Thymic Carcinomas.