

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

8.1 Nemalobuněčný karcinom

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. Testování probíhá již v době stanovení diagnózy, bez ohledu na typ biotického materiálu (u resekátu i malého biotického vzorku probíhá automatické vyšetření prediktorů EGFR, ALK, ROS1, PD-L1 indikované patologem dle stejného algoritmu). Další metodou je komplexní molekulární testování pomocí NGS. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA a RNA, které je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC a nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování. Testování metodou NGS je prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy. (Podrobněji viz www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf)

8.1.1 Stadium I (IA1 = T1a, IA2 = T1b, IA3 = T1c nebo IB = T2a, vše N0 M0)

U operabilních pacientů je indikována chirurgická léčba. Standardem je lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií, preferenčně videoasistované torakotomie (VATS) nebo roboticky asistované torakotomie (RATS). U malých periferních tumorů lze akceptovat systematický sampling nejméně 3 uzliných stanic dle ESTS. Torakotomický přístup je možný v případě nepříznivé anatomické lokalizace tumoru, při adhesích apod. U malých periferních nádorů ≤ 2 cm je doporučována segmentární resekce ev. multisegmentární resekce (dle lokalizace a charakteru tumoru) s lymfadenektomií. U vysoce rizikových pacientů lze provést klínovitou (neanatomickou) resekci, radikalita uvedeného výkonu je však zřejmě obdobná, jako je tomu v případě stereotaktické radioterapie.

V případě R1 nebo R2 resekce je preferována reresekce. Pokud není reresekce indikována, pak je indikována radioterapie. U inoperabilních pacientů (ve stadiu I a z indikace interních komorbidit, případně při odmítnutí chirurgické léčby) je indikována radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT). 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.

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

Operabilní: Ve stadiu IIA je podobně jako ve stadiu I indikována anatomická resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií nebo mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti resekce většího rozsahu je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie) před pneumonektomií. I v tomto případě je možné preferovat miniinvasivní přístupy. Stadium IIB T3N0M0 může zahrnovat resekci hrudní stěny s její náhradou (včetně Pancoastova tumoru v hrotu), perikardu, ale může zahrnovat i VATS či RATS lobektomii v případě malého satelitního tumoru ve stejném laloku, jako je primární nádor.

V případě R1 nebo R2 resekce je indikována reresekce, pokud je kontraindikace reresekce, pak je indikována v případě IIA radioterapie, v případě IIB chemoradioterapie (ev. sekvenční chemo-radioterapie).

Standardem je adjuvantní léčba chemoterapií, **imunoterapií** nebo cílená léčba **osimertinibem**. Ve výjimečných případech může být indikována neoadjuvantní chemoterapie.

EGFR mut NSCLC: **Osimertinib** je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě: **Atezolizumab** je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na ≥ 50 % nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie. Zásady chemoradioterapie jsou stejné jako u inoperabilního stadia III.

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

Ve stadiu T1-3 N2, eventuálně ve stadiu T3N1 není-li multimodální postižení mediastinálních uzlin, je opět dle individuálního posouzení komisí možná chirurgická léčba v podobě anatomické resekce, nejčastěji lobektomie se systematickou mediastinální lymfadenektomií. V případě nutnosti většího rozsahu resekce je preferován parenchym šetřící výkon (sleeve lobektomie, případně „double sleeve“, tj. resekce bronchu i plicní tepny) před pneumonektomií, která je ovšem u lokálně pokročilého nádoru někdy nezbytná. Ve většině případů je přístup torakotomický, v expertních rukách lze ale i velmi komplexní výkony provést miniinvasivně (VATS či RATS). Operabilní stadium T4N0-1 patří do rukou velmi zkušeného týmu hrudních chirurgů s kompletním zázemím (ECMO, trysková ventilace, špičková intenzivní péče). Jedná se v takovém případě o plicní resekce kombinované s resekce velkých cév s jejich náhradou, srdeční síně, resekce průdušnice, kariny (sleeve pneumonektomie), obratlových těl atd. Pacienti ve stadiu IIIB nejsou indikováni k chirurgické léčbě.

Adjuvantní chemoterapie 4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině vždy (podle klinického stavu), adjuvantní **imunoterapie** podle PD-L1 exprese, adjuvantní **osimertinib** u nemocných s EGFR mutací, nebo:

Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie 3–4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině nebo:

Předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným. Aplikuje se dávka 40–50 Gy/20–25 frakcí.

Pooperační radioterapie je indikována v případě R1(R2) resekce. Dle radikalit operace se aplikují dávky 50–66 Gy/25–33 frakcí.

Při postižení mediastinálních uzlin (N2+) není pooperační radioterapie mediastina paušálně indikována na podkladě negativního výsledku studií (79, 80), kde nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití ani doby do progresu. Adjuvantní radioterapie může být individuálně zvažována při rizikových faktorech u N2+ jako jsou extrakapsulární extenze, víceetážové postižení, neadekvátní mediastinální lymfadenektomie nebo kontraindikace nebo intolerance adjuvantní systémové terapie.

EGFR mut NSCLC: **Osimertinib** je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutace exonu 21 (L858R).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě: **Atezolizumab** je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK.

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 radikalit samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo paliativní chemoterapie.

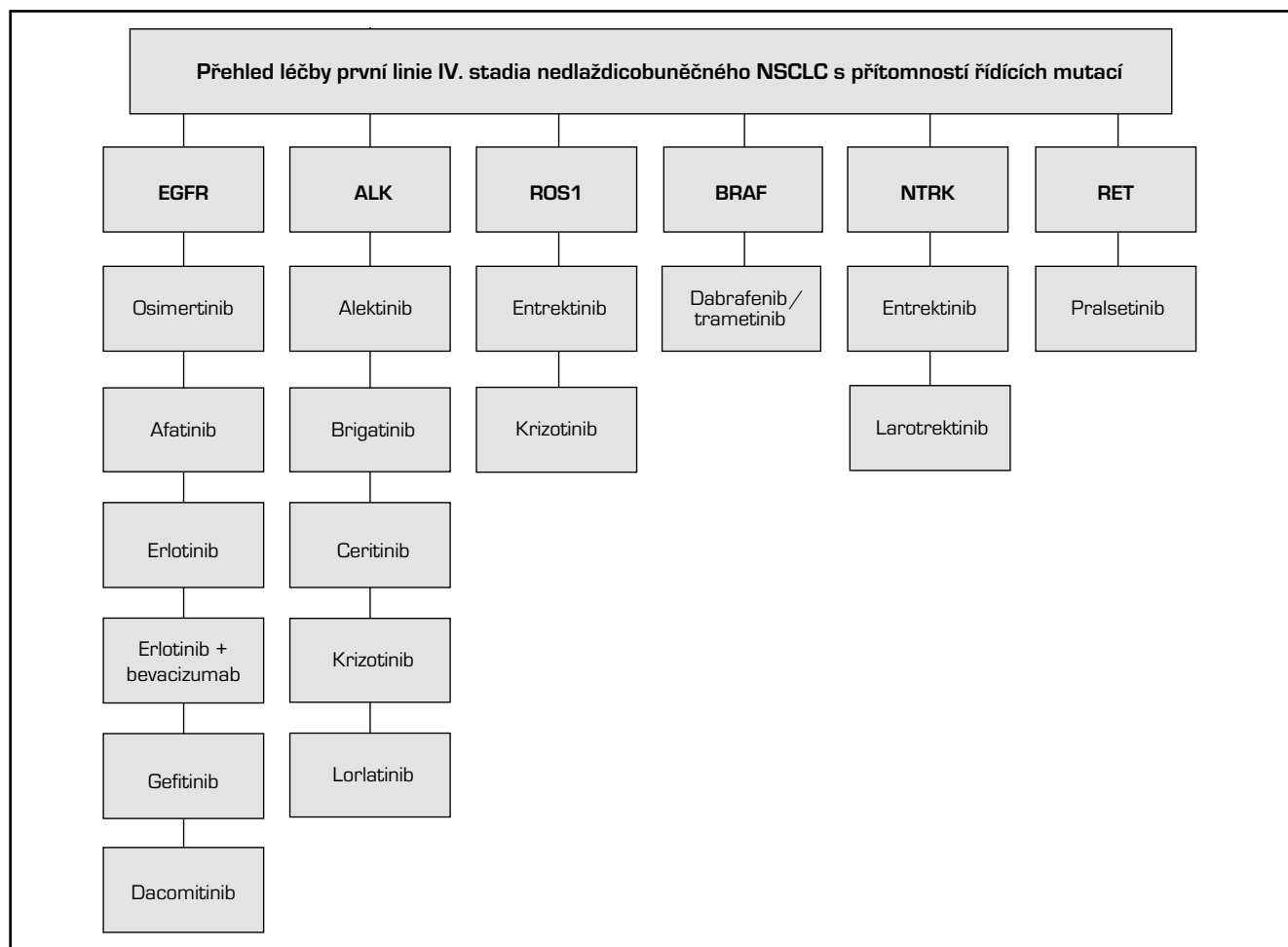
V případě konkomitantní radioterapie se standardně aplikuje v dávce 60–66 Gy/30–33 frakcí. Konkomitance by měla být zahájena ideálně s 1–2 cyklem CHT. V případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozáření 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie by měla být podávána ve spolupráci radioterapeutického centra a pneumoonkologického pracoviště.

V případě samostatné (paliativní) nebo sekvenční radioterapie lze zvážit akcelerované režimy (např. 18–20×2,75 Gy, 20–22×2,5 Gy).

Durvalumab v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ 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.

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 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, anebo 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.
- **Dacomitinib*** je v monoterapii indikován k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím

cím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

*** K 1. 3. 2023 nebylo v České republice 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 případech T790M negativy zjištěnou rebiopsií nebo tekutou biopsií je indikována chemoterapie na bázi platiny nebo imuno(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)

• Inzerce exon 20:

Amivantamab* je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací inzercí v exonu 20 genu po selhání léčby na bázi platiny

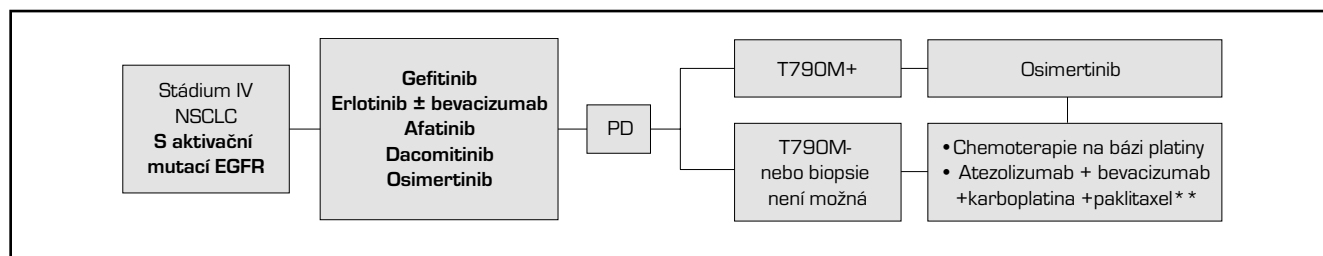
• Po selhání cílené léčby:

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 2023 nebyla v ČR pro amivantamab po selhání systémové léčby stanovena úhrada.**

***K 1.3 2023 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. 2023 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 a v současné době hrazen v režimu VILP 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.

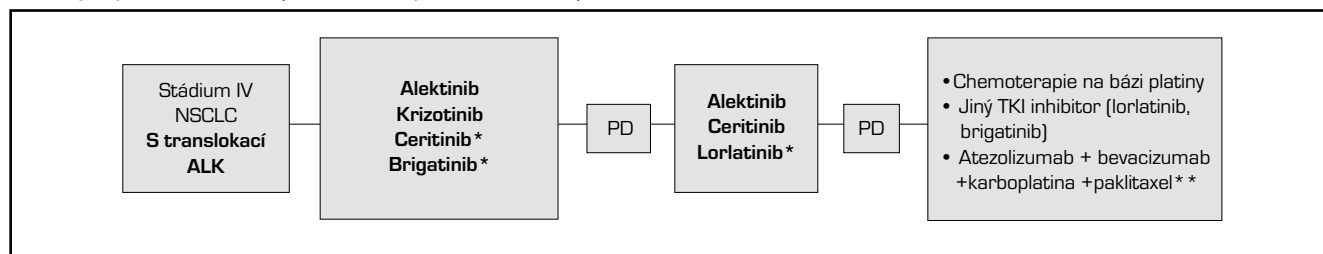
1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib Brigatinib Ceritinib* Krizotinib Krizotinib Krizotinib Lorlatinib*	Lorlatinib Lorlatinib Alektinib Ceritinib Brigatinib	 Lorlatinib Lorlatinib Lorlatinib

• 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 $\geq 1\%$ a pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK, kteří musí být předtím léčeni cílenou terapií.

Volba preparátu ve 2. a vyšší linii dle předchozí léčby



***K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.**

***K 1. 3. 2023 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. 2023 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. 2023 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. 2023 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. 2023 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 alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

***K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro léčbu 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.
- **Kapmatinib*** 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.

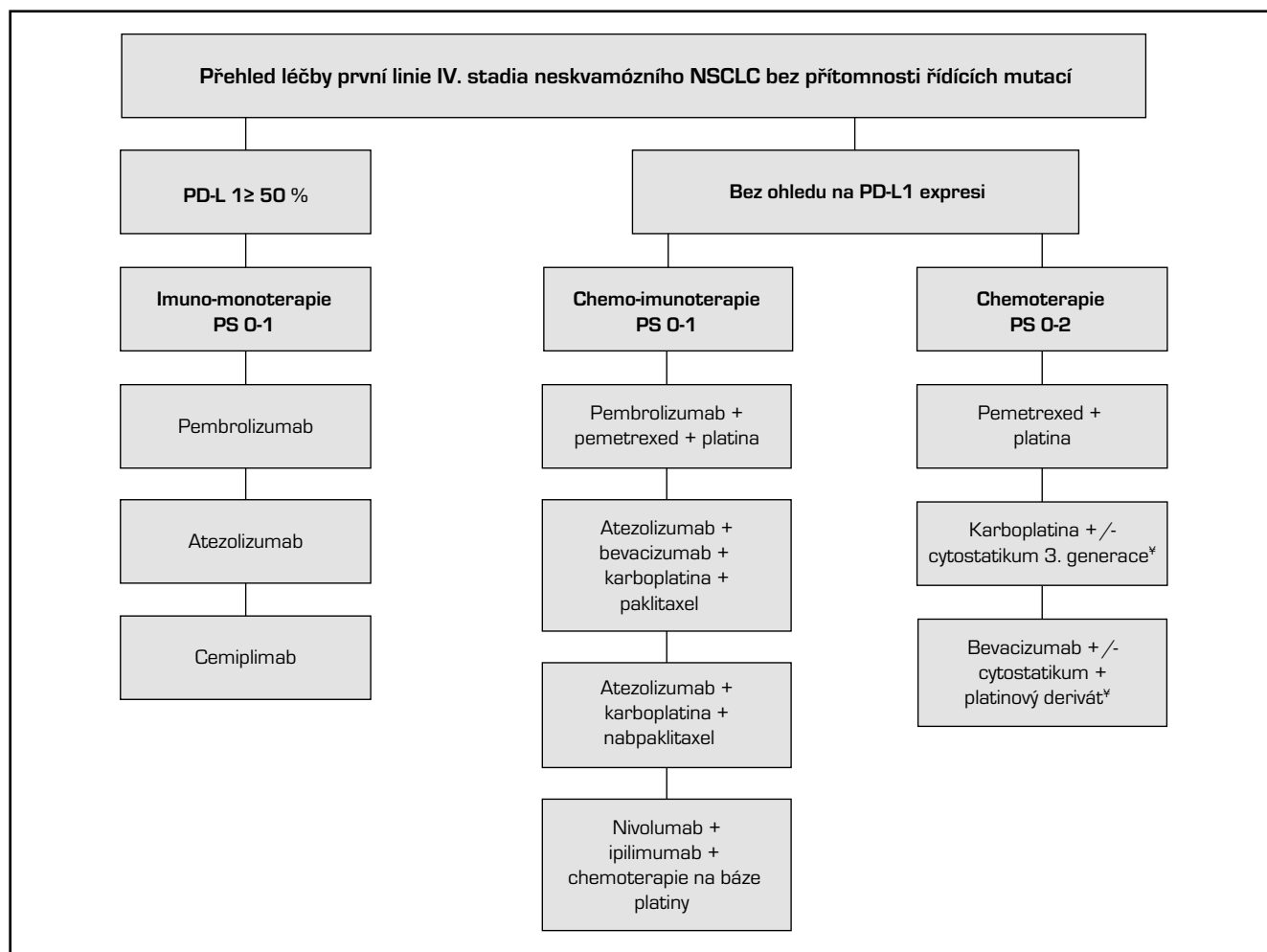
***K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro léčbu tepotinibem a kapmatinibem stanovena úhrada.**

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 ≥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) ≥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 ≥ 50 % nádorových buňkách (TC) nebo ≥ 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 ≥ 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.
- Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

***K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii nebo atezolizumabu v kombinaci s chemoterapií +/- bevacizumab v první linii rozhodnuto.**

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

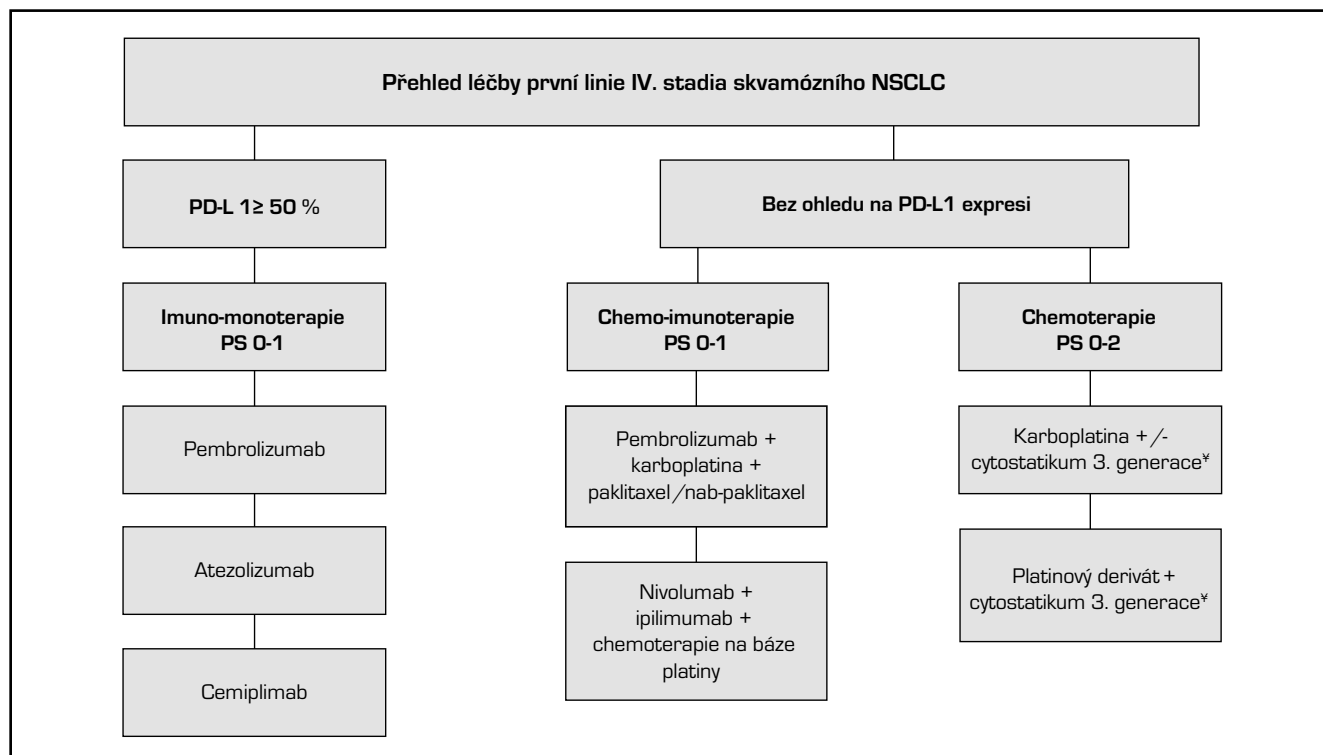
***** K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.**

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 progresse onemocnění, nebo do neakceptovatelné toxicity.

8.1.4.2.1.2 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.
- Durvalumab v kombinaci s tremelimumabem*** a chemoterapií na bázi platiny je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.

***K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě cemiplimabu v monoterapii v první linii rozhodnuto.**

****Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií a nivolumab v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie jsou hrazeny u pacientů s expresí PD-L1 TPS 0–49 %.**

***** K 1. 3. 2023 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.**

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 řídících 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 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. 2023 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 konkomitanti 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. Chirurgie: Za předpokladu vyloučení vzdálených metastáz (MR mozku, PET/CT) a vyloučení N+ uzlin extenzivním staginovým biotickým vyšetřením (EBUS, EUS ev. videomediastinoskopie) jsou k chirurgické resekci tj. lobektomii se systematickou lymfadenektomií indikováni vybraní pacienti ve stadiu I–IIA (T1–2,N0,M0). Následuje adjuvantní chemoterapie, při patologickém N1, N2 nálezu v kombinaci s radioterapií.

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 následnou monoterapií atezolizumabem*
- karboplatina/cisplatina + etopozid + durvalumab s následnou monoterapií durvalumabem**
- cisplatina + etopozid
- karboplatina + etopozid
- cisplatina + irinotekan

***K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro kombinaci atezolizumabu s etopozidem a karboplatinou stanovena úhrada.**

****Kombinace durvalumab s etopozidem a platinou je hrazen v režimu VILP.**

8.2.3 Volba léčby v II. linii:

U nemocných s objektivní léčebnou odpovědí trvající 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
- cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin

8.3 Maligní mezoteliom pleury

P pečlivě selektovaní pacienti s maligním mesoteliomem pleury mohou být léčeni chirurgickou terapií se snahou o kompletní odstranění nádorové tkáně (jen jako součást multimodální terapie ve špičkových centrech). Operace není doporučována v případě TNM stadia IV, N2 nemoci, u nádorů se sarkomatoidní histologií (či predominantně sarkomatoidní). Operace spočívá buď v extrapleurální pneumonektomii (EPP) nebo peurektomii/dekortikaci (P/D). EPP spočívá v pneumonektomii současně s kompletní resekci pleury, perikardu a příslušnou polovinou bránice doplněnou systematickou mediastinální lymfadenektomií. P/D znamená kompletní resekci viscerální i parietální pleury, v případě extenzivnějšího

výkonu (EP/D) ještě i s resekcí perikardu a poloviny bránice. Je preferována spíše P/D či EP/D, ale efektivita chirurgických metod je nejasná, slibně se jeví kombinace P/D s hypertermickou intraoperační chemoterapií (HITHOC).

Standardní kombinace pro 1. linii je cisplatina + pemetrexed.

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

****Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je hrazen v režimu VILP.***

8.4 Thymom, thymický karcinom

U časných stadií thymomu s nebo bez myastenie je na prvním místě vždy zvažován resekční výkon, doporučována je totální thymektomie (s preferencí miniinvazivních technik – VATS či RATS). V případě pokročilých resekabilních stadií je nezbytný sternotomický přístup. V případě primárně inoperabilního resp. potenciálně hraničně operabilního thymomu či thymického karcinomu (Masaoka-Koga III-IV) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s následnou snahou o kompletní resekci, v indikovaných případech včetně resekce velkých cév. 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 stadií, 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/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, imunoterapie a cílená léčba

Přípravek	dávka (mg/m ²) nebo AUC	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu
<u>NSCLC – neoadjuvantní</u>				
karboplatina/paklitaxel				
karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	3 týdny
paklitaxel	200	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
Atezolizumab				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1	2 týdny
	1200 mg			3 týdny
	1680 mg			4 týdny
Osimertinib				
Osimertinib	80 mg	p.o.		1× denně

Tab. 8.6.2 – NSCLC – mono-imunoterapie

Přípravek	dávka (mg/m²)	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/m ²)	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/m ²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	do progresu
cisplatina nebo	75 mg/m ²	i.v. 120 min+hydratace	1	3 týdny	4 cykly
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	3 týdny	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	175–200 mg/m ²	i.v. 3 hod	1	3 týdny	4 cykly
nab-paklitaxel	100 mg/m ²	i.v. 30 min	1, 8, 15	3 týdny	4 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	4 cykly
Atezolizumab/bevacizumab/karboplatina/paklitaxel (neskvamózní – IMpower150)					
atezolizumab	840 mg 1200 mg 1680 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny 3 týdny 4 týdny	do progresu
bevacizumab	15 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	3 týdny	do progresu
paklitaxel	175–200 mg/m ²	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	840 mg 1200 mg 1680 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny 3 týdny 4 týdny	do progresu
nab-paklitaxel	100 mg/m ²	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/m ²	i.v. 10–15 min	1	3 týdny	2 cykly
cisplatina nebo	75 mg/m ²	i.v. 120 min+hydratace	1	3 týdny	2 cykly
karboplatina	AUC 5-6	i.v. 60 min	1	3 týdny	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/m ²	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				3 týdny
karboplatina	AUC 5–6	i.v. 60 min	1	4–6 cyklů
paklitaxel	175–200	i.v. 3 hod	1	4–6 cyklů
Karboplatina/paklitaxel („geriatrický“)				4 týdny
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	4 cykly
paklitaxel	90	i.v. 60 min	1, 8, 15	4 cykly
Karboplatina/paklitaxel/bevacizumab (neskvamózní)				3 týdny
bevacizumab	7,5 mg/kg	i.v. 90 C1→60→30min	1	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.				3 týdny
vinorelbin	25–30	i.v. 15 min	1, 8	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.				3 týdny
vinorelbin	60 C1, pak 80	p.o.	1, 8	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)				3 týdny
pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	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				3 týdny
gemcitabin	1200	i.v. 30 min	1, 8	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				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	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	do progresu
nintedanib	200 mg	p.o.	2–21	do progresu
Docetaxel/ramucirumab				
ramucirumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	1	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
Amivantamab	1050 mg < 80kg	i.v.	1× týdně týden 1–4 každé 2 týdny od 5. týdne
	1400 mg ≥ 80kg	i.v.	1× týdně týden 1–4 každé 2 týdny od 5. týdne
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	p.o.	1× denně den 1–7
	180 mg		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
Pralsetinib	400 mg	p.o.	1× denně nalačno
Selpercatinib	120 mg < 50 kg	p.o.	2× denně
	160 mg ≥ 50kg	p.o.	2× denně
Tepotinib	450 mg	p.o.	1× denně
Capmatinib	400 mg	p.o.	2× denně s/bez jídla

Tab. 8. 6. 6 Malobuněčný karcinom

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
<u>Konkomitanti 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)				do progresse
atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny
	1200 mg			3 týdny
	1680 mg			4 týdny
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 progresse
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 à 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 à 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	
<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 progresse
Topotecan	2,3 mg/m ²	p.o.	1–5	3 týdny, do progresse
CAV				3 týdny
vinkristin	2 mg	i.v. bolus	1	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 progresse
paklitaxel	175 mg/m ²	i.v. 3 hodiny	1	3 týdny, do progresse
Irinotekan				
irinotecan	100 mg/m ²	i.v. 90 minut	1	1 týden, do progresse

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

Přípravek	dávka (mg/m²)	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu a doba podávání
Maligní mezoteliom pleury				
Cisplatina/pemetrexed				3 týdny
pemetrexed	500	i.v. 10-15 min	1	6 cyklů
cisplatina	75–80	i.v. 120 min+hydratace	1	6 cyklů
Nivolumab/ipilimumab				do progresse
nivolumab	360 mg	i.v. 30 min	1	3 týdny
ipilimumab	1mg/kg	i.v. 30 min	1	6 týdnů
Thymom, thymický karcinom				
Cisplatina/doxorubicin/cyklofosfamid (CAP)				3 týdny
doxorubicin	50	i.v. 30 min	1	4–6 cyklů
cyklofosfamid	500	i.v. 60 min	1	
cisplatina	50	i.v. 120 min+hydratace	1	
Doxorubicin/cyklofosfamid/cisplatina/vincristin (ADOC)				3 týdny
doxorubicin	40	i.v. 30 min	1	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				3 týdny
paklitaxel	225	i.v. 3 hod	1	4–6 cyklů
karboplatina	AUC 5	i.v. 60 min	1	
Cisplatina/etoposid				3 týdny
etoposid	120	i.v. 60 min	1–3	4–6 cyklů
cisplatina	60	i.v. 120 min+hydratace	1	
Etoposid/ifosfamid/cisplatina				3 týdny
etoposid	75	i.v. 60 min	1–4	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 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, à 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 časné 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, Hornychova H a kol. Nadory plic. Doporučený postup pro biotické vyšetření. <http://www.patologie.info/soubory/all/2019-5>
4. Ardizzone 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, Zemanova 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-Cancerologie 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. Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom 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 Third-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 update 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 chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; (45): 2298-2303.
27. 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.
28. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
29. Sculier J and Moro-Sibilot D. First- and second-line therapy for advanced non-small 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 YL, 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., Tsuboi, M., John, T., Grohe, 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, Crino L, et al. Crizotinib 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, Rodriguez-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, Rodriguez-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 $\geq$ 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. Gainor 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. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):104-114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):e319. PMID: 34919827.
80. Lei T, Li J, Zhong H, et al. Postoperative Radiotherapy for Patients With Resectable Stage III-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Jul 15;11:680615. doi: 10.3389/fonc.2021.680615. PMID: 34336667; PMCID: PMC8320322.
81. NCCN Guidelines version 1.2023 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
82. NCCN Guidelines version 3.2023 - Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
83. NCCN Guidelines version 1.2023 - Malignant Pleural Mesothelioma: www.nccn.org
84. NCCN Guidelines version 1.2023 - Thymomas and Thymic Carcinomas: www.nccn.org
85. Singh A, Jaklitsch MT. Lymph node sampling-what are the numbers? *J Surg Oncol*. 2023 Feb;127(2):308-318.
86. Tosi D, Nosotti M, Bonitta G et al. Anatomical segmentectomy versus pulmonary lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer: patients selection and outcomes from the European Society of Thoracic Surgeons database analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021 Apr 19;32(4):546-551.
87. Bousema JE, Heineman DJ, Dijkgraaf MGW et al. Adherence to the mediastinal staging guideline and unforeseen N2 disease in patients with resectable non-small cell lung cancer: Nationwide results from the Dutch Lung Cancer Audit - Surgery. *Lung Cancer*. 2020 Apr;142:51-58.
88. Brunelli A, Rocco G, Szanto Z et al. Morbidity and mortality of lobectomy or pneumonectomy after neoadjuvant treatment: an analysis from the ESTS database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Apr 1;57(4):740-746.
89. Gelzinis TA. The 2019 ERS/ESTS/EACTS/ESTRO Guidelines on the Management of Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Feb;35(2):378-388.
90. Zhou N, Yang L, Zhang B et al. Lobectomy versus sublobar resection for stage I (T1-T2aN0M0) small cell lung cancer: A SEER population-based propensity score matching analysis. *Cancer Med*. 2022 Dec 25.
91. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020 Jun 11;55(6):1900953.
92. Bongiolatti S, Mazzoni F, Salimbeni O et al. Induction Chemotherapy Followed by Pleurectomy Decortication and Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy (HITHOC) for Early-Stage Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma-A Prospective Report. *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5542.

93. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787-92.
94. Tosi D, Nosotti M, Bonitta G et al. Anatomical segmentectomy versus pulmonary lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer: patients selection and outcomes from the European Society of Thoracic Surgeons database analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021 Apr 19;32(4):546-551.
95. Motono N, Mizoguchi T, Ishikawa M et al. Adaptation criterion for segmentectomy in small-sized early stage non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2022 Nov;13(21):2985-2991.
96. Jedlička V. Chirurgická léčba karcinomu plic. *Klin Onkol*. 2021; 34(Supplementum 1):35-42.
97. Patel DC, Shrager JB, Padda SK. The role of induction therapy for thymic malignancies: a narrative review. *Mediastinum*. 2020 Dec 30;4:36.
98. Roden AC, Ahmad U, Cardillo G et al. Thymic Carcinomas-A Concise Multidisciplinary Update on Recent Developments From the Thymic Carcinoma Working Group of the International Thymic Malignancy Interest Group. *J Thorac Oncol*. 2022 May;17(5):637-650.