

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 (MDT). 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)

Pacienti klinického stádia I-III, kteří jsou schopni podstoupit protinádorovou léčbu, by vždy měli být prezentováni v rámci MDT KOC.

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 videoasistovaná torakotomie (VATS) nebo roboticky asistovaná torakotomie (RATS). U malých periferních tumorů lze akceptovat systematický sampling nejméně 3 uzlinových stanic dle ESTS (European Society of Thoracic Surgery). 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 angioinvasze, grade 3, invaze pleury, klínovitá resekce a pNX. Po úplné resekci nádoru ve stadiu IB s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) je indikován adjuvantní osimertinib.

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 plicním hrotu), 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 podle standardu inoperabilního stadia III.

Ve stadiu II je indikována kromě lokální léčby **léčba systémová**, a to neoadjuvantní imunochemoterapie nebo perioperační imunochemoterapie nebo adjuvantní léčba chemoterapií, imunoterapií nebo cílená léčba osimertinibem nebo alektinibem, výjimečně neoadjuvantní chemoterapie samotná.

Předoperační (neoadjuvantní) imunochemoterapie v kombinaci 3 cyklů checkpoint inhibitoru a chemoterapie na bázi platiny. Nivolumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k neoadjuvantní léčbě dospělých pacien-

tů s resekovatelným NSCLC stádia II-IIIA (dle 7. klasifikace), který má expresi PD-L1 $\geq 1\%$ (CheckMate 816). Neoadjuvantní nivolumab s chemoterapií vedl k významně delšímu přežití bez progresu nádoru a vyššímu procentu pacientů s patologickou kompletní odpovědí než samotná chemoterapie. Přidání nivolumabu k neoadjuvantní chemoterapii nezvýšilo incidenci nežádoucích účinků ani neztížilo proveditelnost operace.

Perioperační imunochemoterapie v kombinaci 4 cyklů checkpoint inhibitoru a chemoterapie na bázi platiny předoperačně a následná pooperační imunoterapie.

Pembrolizumab* je v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii po dobu 13 cyklů v adjuvantní léčbě indikován k léčbě resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic s vysokým rizikem recidivy (klinického stádia II-IIIB dle 8. klasifikace) u dospělých bez ohledu na přítomnost nebo výši exprese PD-L1 na základě studie Keynote-671. Studie prokázala statisticky významná zlepšení OS, EFS, pCR a mPR u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem.

Imunoterapie v adjuvantní léčbě:

Atezolizumab je na podkladě výsledků studie IMpower010 indikován po dobu 1 roku 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.

Pembrolizumab* je v monoterapii indikován po dobu 1 roku k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny na základě studie PEARLS/Keynote-091 bez ohledu na hodnotu exprese PD-L1.

Terčová léčba u EGFR mutovaných NSCLC:

Osimertinib je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutace exonu 21 (L858R) (studie ADAURA), po ukončení adjuvantní chemoterapie nebo bez ní, po dobu až 3 let

Terčová léčba u NSCLC s translokací genu ALK:

Alectinib je indikován v monoterapii jako adjuvantní léčba po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s ALK pozitivním NSCLC s vysokým rizikem recidivy po dobu až dvou let.

Adjuvantní chemoterapie je indikována v případě kontraindikace imunoterapie v dávce 4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině (podle klinického stavu).

Výjimečně může být indikována **předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie** 3–4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině, opět jen u případů, kde je nevhodná kombinace s imunoterapií.

Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie. U stádia T2bN0M0 lze také uvažovat o stereotaktické radioterapii. Zásady chemoradioterapie jsou stejné jako u inoperabilního stádia III.

***K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro pembrolizumab v perioperační ani v adjuvantní léčbě stanovena úhrada.**

8.1.3 Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1, T4N0-1 nebo IIIB = T3-4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-4N3, vše M0)

8.1.3.1 Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu

Ve stadiu T1-3 N2, eventuálně ve stadiu T3N1, je opět dle individuálního posouzení multidisciplinárním týmem 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 T4N0-2 patří do rukou velmi zkušeného týmu hrudních chirurgů s kompletním zázemím (ECMO, trysková ventilace, špičková intenzivní péče). V případě stádia T4 s invazí se jedná o plicní resekce kombinované s resekci velkých cév s jejich náhradou, srdeční síně, resekce průdušnice, kariny (sleeve pneumonektomie), obratlových těl atd.

Ve stadiu III je vždy indikována kromě lokální léčby **léčba systémová, stejně jako ve stadiu II**. Navíc jsou možné kombinace s radioterapií, jako:

Předoperační konkomitantní chemoradioterapie – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast). Aplikuje se dávka 40–50 Gy/ 20–25 frakcí.

Pooperační radioterapie je indikována v případě R1(R2) resekce. Dle radikality 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 studie LungART, 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, kontraindikace nebo intolerance adjuvantní systémové terapie.

Předoperační (neoadjuvantní) imunochemoterapie v kombinaci 3 cyklů checkpoint inhibitoru a chemoterapie na bázi platiny. Nivolumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC stádia II-IIIa (dle 7. klasifikace), který má expresi PD-L1 $\geq 1\%$ (CheckMate 816). Neoadjuvantní nivolumab s chemoterapií vedl k významně delšímu přežití bez progresu nádoru a vyššímu procentu pacientů s patologickou kompletní odpovědí než samotná chemoterapie. Přidání nivolumabu k neoadjuvantní chemoterapii nezvýšilo incidenci nežádoucích účinků ani neztížilo proveditelnost operace.

Perioperační imunochemoterapie v kombinaci 4 cyklů checkpoint inhibitoru a chemoterapie na bázi platiny předoperačně a následná pooperační imunoterapie.

Pembrolizumab* je v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii po dobu 13 cyklů v adjuvantní léčbě indikován k léčbě resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic s vysokým rizikem recidivy (klinického stádia II-IIIb dle 8. klasifikace) u dospělých bez ohledu na přítomnost nebo výši exprese PD-L1 na základě studie Keynote-671. Studie prokázala statisticky významná zlepšení OS, EFS, pCR a mPR u pacientů randomizovaných do ramene s pembrolizumabem.

Imunoterapie v adjuvantní léčbě:

Atezolizumab je na podkladě výsledků studie IMpower010 indikován po dobu 1 roku 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.

Pembrolizumab* je v monoterapii indikován po dobu 1 roku k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny na základě studie PEARLS/Keynote-091 bez ohledu na hodnotu exprese PD-L1.

Terčová léčba u EGFR mutovaných NSCLC:

Osimertinib je indikován po úplné resekci nádoru s průkazem delece exonu 19 nebo substituční mutace exonu 21 (L858R) (studie ADAURA), po ukončení adjuvantní chemoterapie nebo bez ní, po dobu až 3 let

Terčová léčba u NSCLC s translokací genu ALK:

Alectinib je indikován v monoterapii jako adjuvantní léčba po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s ALK pozitivním NSCLC s vysokým rizikem rekurence po dobu až dvou let.

Adjuvantní chemoterapie je indikována v případě kontraindikace imunoterapie v dávce 4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině (podle klinického stavu).

Výjimečně může být indikována **předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie** 3–4 cykly kombinace založené na cisplatině nebo karboplatině, opět jen u případů, kde je nevhodná kombinace s imunoterapií.

*** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro pembrolizumab v perioperační ani v adjuvantní léčbě stanovena úhrada.**

8.1.3.2 Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

Konkomitantní chemoradioterapie (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo sekvenční chemoradioterapie (komorbidity) nebo paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stádia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo paliativní chemoterapie.

V případě **konkomitantní chemoradioterapie** se standardně aplikuje dávka 60–66 Gy/30–33 frakcí. Ozařování by mělo být zahájeno ideálně s 1. až 2. cyklem CHT.

V případě indikace **sekvenční chemoradioterapie** se doporučují před ozařením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie, při podávání 3 a více cyklů hrozí u chemorezistentních případů progresu bez možnosti následné radikální RT (Curran, Fournel, Zatloukal) (IIA). 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).

Konsolidační (adjuvantní) imunoterapie:

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

Imunoterapie u pacientů s NSCLC stádia III nevhodných k definitivní chemoradiační léčbě:

Cemiplimab* je indikován v monoterapii k léčbě lokálně pokročilého NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 % nevhodného k definitivní chemoradiační léčbě.

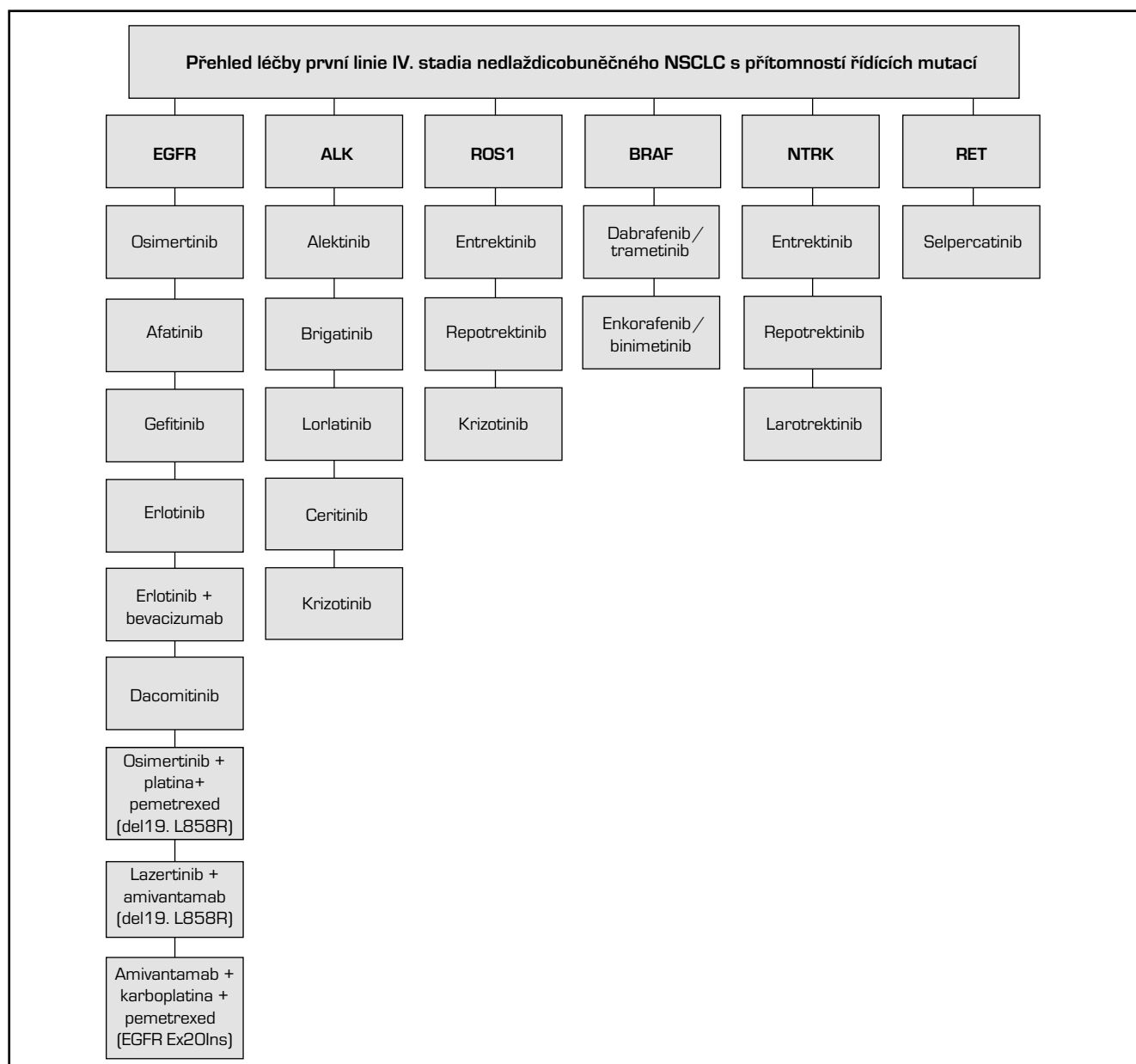
Anti-EGFR léčba po chemoradiační léčbě:

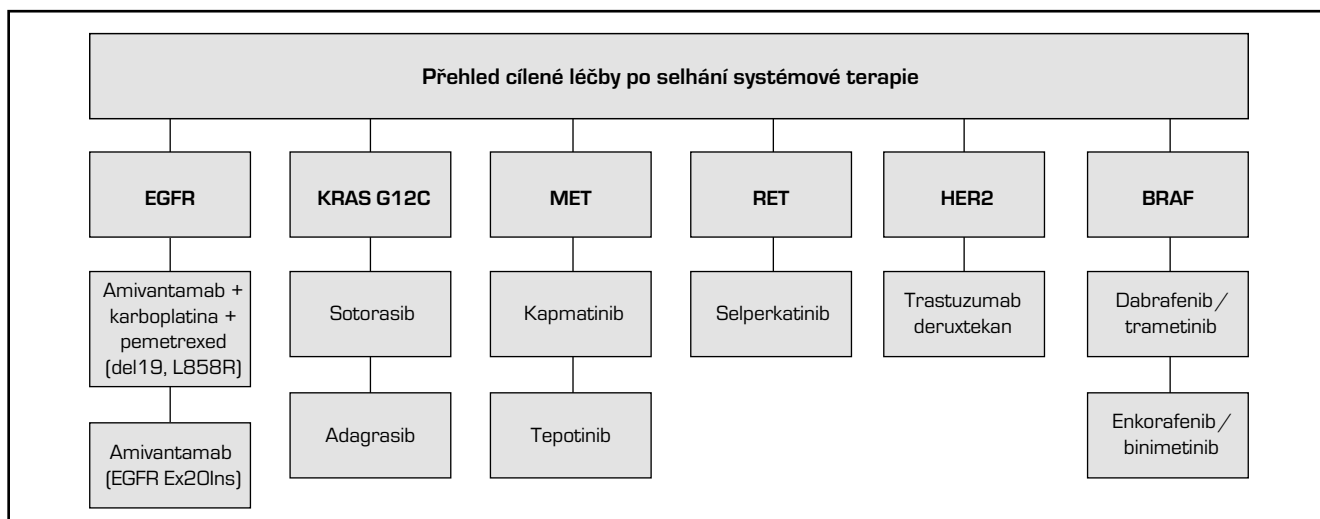
Osimertinib* je indikován k léčbě neoperabilního lokálně pokročilého NSCLC s mutací EGFR del19 nebo L858R po definitivní chemoradiační léčbě (LAURA)

***K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro osimertinib po definitivní chemoradiační léčbě a cemiplimab stanovena úhrada.**

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 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.
- Osimertinib* v kombinaci s platinovou chemoterapií a pemetrexed je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR del19 nebo L858R v exonu 21.
- Lazertinib* v kombinaci s amivantamabem je indikován v první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivační mutací EGFR del19 nebo L858R v exonu 21.
- Afatinib je indikován jako monoterapie k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR dosud neléčených EGFR TKI.
- Erlotinib je indikován k léčbě v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím 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 NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR.
- Gefitinib v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR.
- Dacomitinib* je v monoterapii indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným maligním karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

*** K 1. 3. 2025 nebylo v České republice rozhodnuto o úhradě osimertinibu v kombinaci s chemoterapií, lazertinibu v kombinaci s amivantamabem, erlotinibu v udržovací léčbě, kombinace erlotinibu + bevacizumabu a dacomitinibu.**

Druhá a další linie léčby u EGFR mutovaných NSCLC

• T790M pozitivita po léčbě EGFR TKI I. nebo II. generace:

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

• T790M negativita po léčbě EGFR TKI I. nebo II. generace:

V případě T790M negativity zjištěnou rebiopsií nebo tekutou biopsií je indikována chemoterapie na bázi platiny nebo amivantmab s chemoterapií na bázi platiny, nebo imuno(chemo)terapie viz. níže.

• Po selhání EGFR TKI:

Amivantamab*** v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a pemetrexedem je indikován k léčbě pokročilého NSCLC s mutací EGFR delece v exonu 19 nebo L858R v exonu 21 po selhání předchozí terapie, včetně EGFR TKI.

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.

• **EGFR inzerce v exonu 20 (Ex20Ins):**

Amivantamab* v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a pemetrexedem je indikován k první linii léčby pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací EGFR Ex20Ins.

Amivantamab* je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací EGFR Ex20Ins po selhání léčby na bázi platiny.

*** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro amivantamab v kombinaci s chemoterapií a v monoterapii v léčbě NSCLC s Ex20Ins po selhání systémové léčby stanovena úhrada.**

**** K 1. 3. 2025 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.**

***** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro amivantamab v kombinaci s chemoterapií karboplatinou a pemetrexedem stanovena úhrada.**

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. 2025 nebyla v ČR pro ceritinib 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.

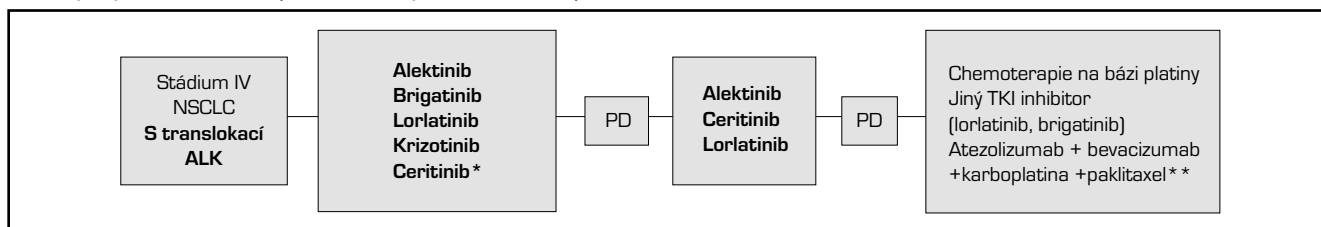
1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib Brigatinib Ceritinib* Krizotinib Krizotinib Krizotinib Lorlatinib	Lorlatinib Lorlatinib Alektinib Ceritinib Brigatinib	 Lorlatinib Lorlatinib Lorlatinib

• **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. 2025 nebyla v ČR pro ceritinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

** K 1. 3. 2025 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.

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

*K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro krizotinib a repotrectinib 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.
- Enkorafenib* v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600E genu BRAF.

* K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem a enkorafenib v kombinaci s binimetinibem k léčbě BRAFV600E pozitivních NSCLC 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.

- Larotrekatinib* je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které s fúzí genu NTRK, kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u nichž by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.
 - Repotrekatinib* je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu NTRK ve stádiu metastatickém nebo lokálně pokročilém u nichž by chirurgická resekce vedla k závažné morbiditě, u kterých došlo k progresi onemocnění po přechodí onkologické léčbě nebo pro ně neexistuje uspokojivá léčebná alternativa.
- * K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro larotrekatinib, entrekatinib a reptotrekatinib u pacientů s nádory s prokázaným fúzním genem NTRK stanovena úhrada.**

8.1.4.1.6 Léčba pacientů s prokázanou fúzí genu 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.

8.1.4.1.7 Léčba u pacientů s prokázanou mutací genu KRAS p.G12C

- Sotorasib je indikován k léčbě pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.
- Adagrasib je indikován k léčbě pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C po alespoň jedné předchozí linii systémové léčby.

*** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro adagrasib u pacientů s prokázanou mutací KRAS p.G12C stanovena úhrada.**

8.1.4.1.8 Léčba 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. 2025 nebyla v ČR pro léčbu tepotinibem a kapmatinibem stanovena úhrada.**

8.1.4.1.9 Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací HER2

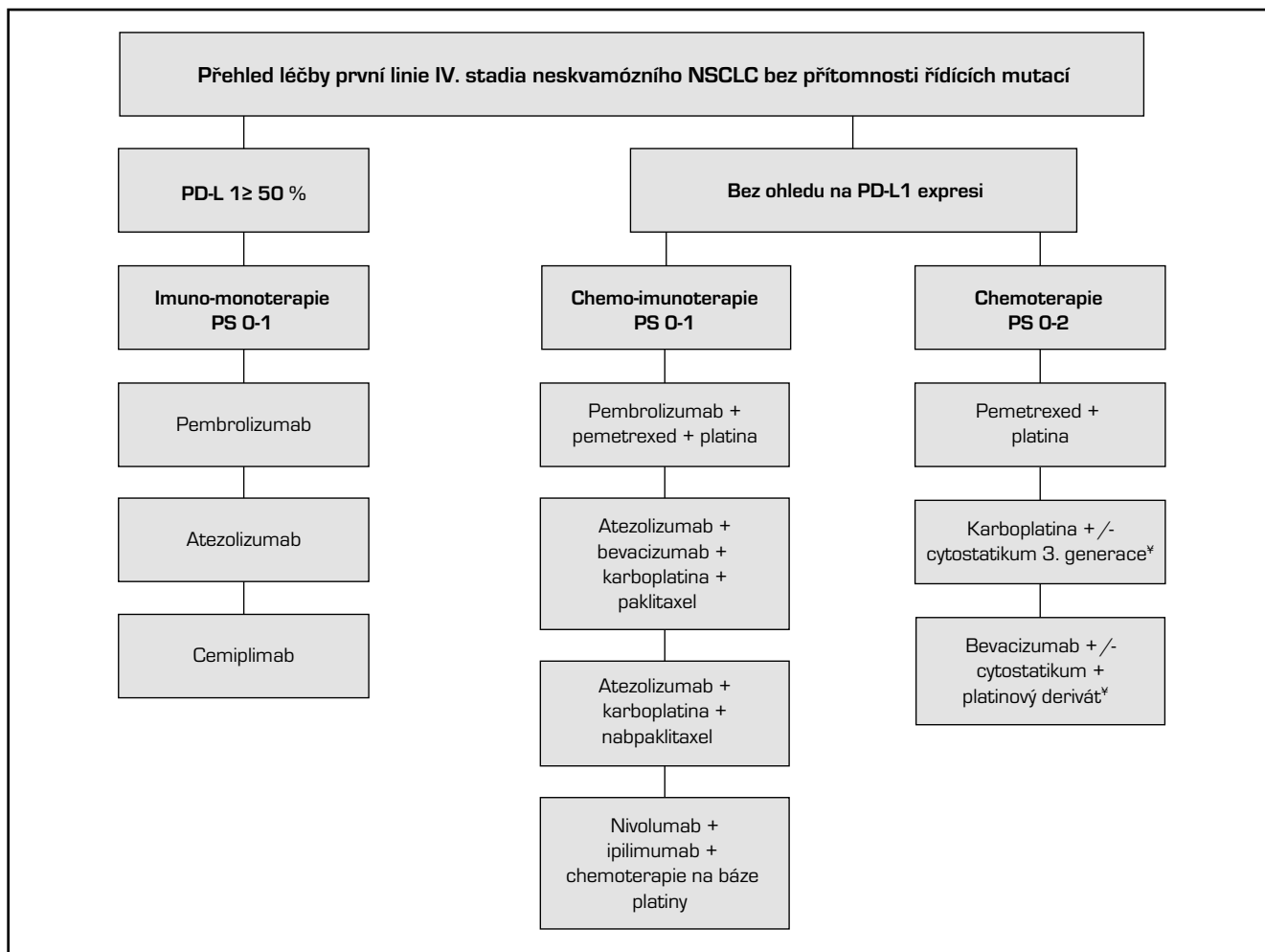
Trastuzumab deruxtekan* je indikován v monoterapii k léčbě pacientů s pokročilým NSCLC s prokázanou aktivační mutací HER2 po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založené na platině.

*** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro léčbu trastuzumabem deruxtecanem 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 neskvamózním NSCLC



* 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 (na ≥ 50 % nádorových buňkách), 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 senzitivizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.
- Atezolizumab**** je indikován v monoterapii v první linii léčby pacientů, kteří nejsou způsobilí k léčbě chemoterapií na bázi platiny, kritéria na základě ECOG, věku či komorbidit viz. spc (studie IPSOS, median OS 10,3 vs. 9,2 měsíců; HR: 0,78 [0,63–0,97]).

*** K 1. 3. 2025 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. 2025 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.**

****** K 1. 3. 2025 v České republice nebylo o úhradě léčby atezolizumabem v monoterapii pacientů s NSCLC nezpůsobilých k léčbě platinovou chemoterapií rozhodnuto.**

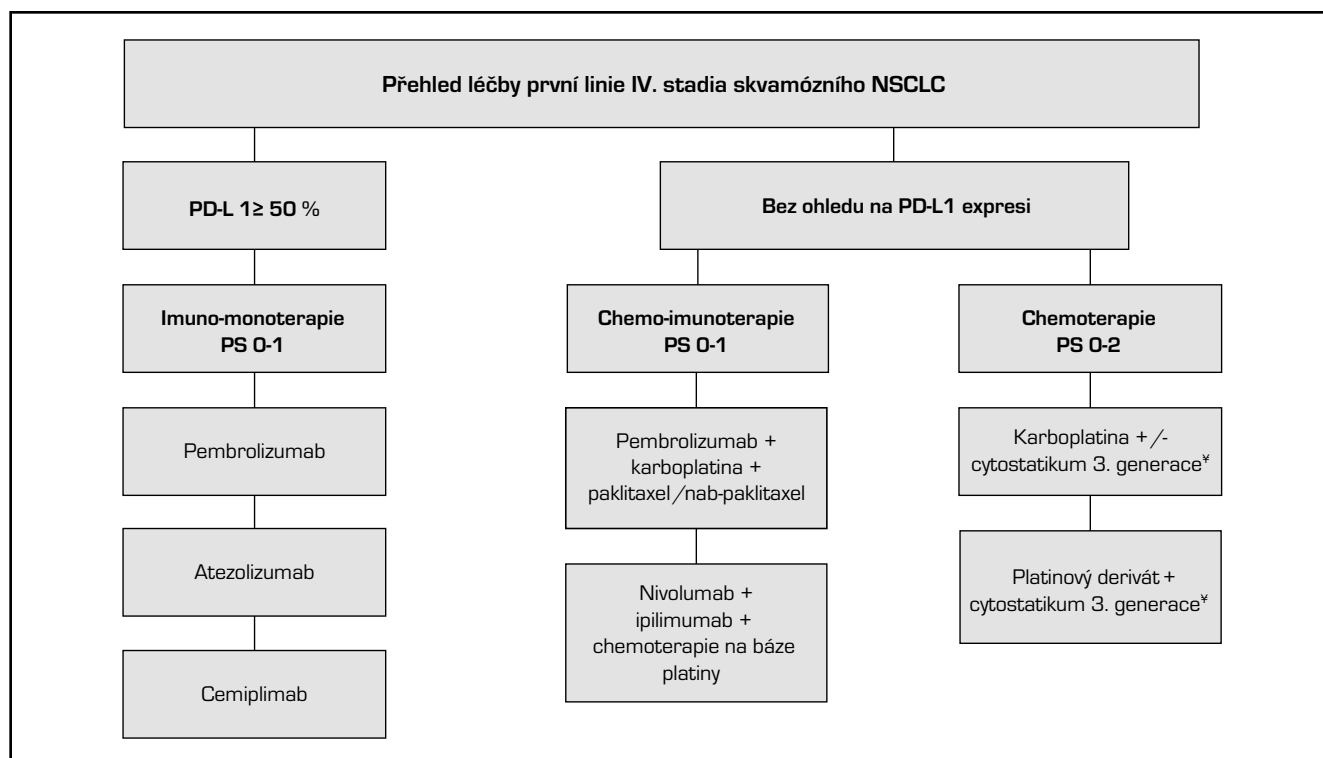
Chemoterapie při kontraindikaci imunoterapie

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 přehodnocení k posouzení efektu léčby.

Pro nemocné nevhodné pro léčbu chemoterapií na bázi platiny (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.

8.1.4.2.2 První linie léčby u pacientů se skvamózním NSCLC



* 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 skvamózního 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.
- Atezolizumab**** je indikován v monoterapii v první linii léčby pacientů, kteří nejsou způsobilí k léčbě chemoterapií na bázi platiny, kritéria na základě ECOG, věku či komorbidit viz. spc (studie IPSOS, median OS 10,3 vs. 9,2 měsíců; HR: 0,78 [0,63–0,97]).

*** K 1. 3. 2024 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. 2024 v České republice nebylo o úhradě léčby durvalumabem s tremelimumabem rozhodnuto.**

****** K 1. 3. 2025 v České republice nebylo o úhradě léčby atezolizumabem v monoterapii pacientů s NSCLC nezpůsobilých k léčbě platinovou chemoterapií rozhodnuto.**

Chemoterapie při kontraindikaci imunoterapie

U nemocných se skvamózním typem NSCLC, u kterých není indikována biologická léčba ani imunoterapie je základem chemoterapie. Obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel). Doporučuje se podat 4–6 cyklů, po 2. cyklu je nutné přešetření k posouzení efektu léčby. Pro nemocné nevhodné pro léčbu platinovou chemoterapií (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.

8.1.4.2.3 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. Tato udržovací léčba je indikována i při kombinaci s imunoterapií.

8.1.4.2.4 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, pokud nebyly podány

v první linii. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii. U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 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 (u všech histologických typů) 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. 2024 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.

Chirurgie: Za předpokladu vyloučení vzdálených metastáz (MR mozku, PET/CT) a vyloučení N+ uzlin extenzivním stagingovým biotickým vyšetřením (EBUS, EUS ev. videomediastinoskopie) jsou k chirurgické resekci tj. lobektomií se systematickou lymfadenektomií indikováni vybraní pacienti ve stadiu I–IIA (T1–2,N0,M0). Následuje adjuvantní chemoterapie, při patologickém N1, N2 nálezů v kombinaci s radioterapií. Pacienti klinického stádia I–III, kteří jsou schopni podstoupit protinádorovou léčbu, by vždy měli být prezentováni v rámci MDT KOC.

8.2.2 Použitá cytostatika a délka léčby

Jsou indikovány přípravky s prokázanou účinností u malobuněčného karcinomu plic. Počet cyklů je zpravidla 4–6. Příklady doporučených kombinací viz tabulka 8.6.6.

Atezolizumab je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem a následně jako udržovací monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC) (Studie IMpower133).

Durvalumab v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou a následně jako udržovací monoterapie je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) (Studie CASPIAN).

Serplulimab* je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem a následně jako udržovací monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stadiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC). (Studie ASTRUM-005)

*** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro serplulimab k léčbě ES-SCLC stanovena úhrada.**

8.2.3 Volba léčby v II. linii SCLC:

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.

8.3 Maligní mezoteliom pleury

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 pleurektomii/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 resekci 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 nepředlčených dospělých pacientů.

*** K 1. 3. 2025 nebyla v ČR pro nivolumab s ipilimumabem stanovena úhrada.**

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 chemoradioterapie.

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 – viz tabulka 8.6.7.

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. 8.6.1a – neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, imunoterapie a cílená léčba

Přípravek	dávka (mg/m ²) nebo AUC	způsob podání	den cyklu	opakování cyklu
NSCLC – neoadjuvantní a perioperační				
Nivolumab + chemoterapie (CheckMate-816)				
Nivolumab	360 mg c.d.	i.v.	1	3 týdny
Cisplatina	75	i.v.	1	3 týdny
Gemcitabin (skvamózní)	1000–1250	i.v.	1, 8	
Pemetrexed (neskvamózní)	500	i.v.	1	
nebo Karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1	3 týdny
Paklitaxel	175–200	i.v.	1	
<i># v SPC pro neoadjuvantní nivolumab není typ chmt definován, je indikován platinový dublet</i>				
Pembrolizumab + chemoterapie 4 cykly předoperačně (Keynote-671)				
Pembrolizumab	200 mg c.d.	i.v.	1	3 týdny
Cisplatina	75	i.v.	1	3 týdny
Gemcitabin (skvamózní)	1000	i.v.	1, 8	3 týdny
Pemetrexed (neskvamózní)	500	i.v.	1	3 týdny
Pembrolizumab 13 cyklů pooperačně				
Pembrolizumab	200 mg c.d.	i.v.	1	3 týdny
<i># v SPC pro neoadjuvantní pembrolizumab není typ chmt definován, je indikován platinový dublet</i>				
Karboplatina/paklitaxel				3 týdny
Karboplatina	AUC 6	i.v.	1.	
Paklitaxel	200	i.v.	1.	
NSCLC – adjuvantní				
cisplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				3 týdny
Vinorelbin nebo	30	i.v.	1., 8	
Vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1, 8	
Cisplatina	80	i.v.	1	
Karboplatina/vinorelbin – i.v. nebo p.o.				3 týdny
Karboplatina	AUC 6	i.v.	1	
Vinorelbin	30	i.v.	1, 8	
Vinorelbin	60 v 1. cyklu, dále 80	p.o.	1, 8	
Karboplatina/paklitaxel				3 týdny
Karboplatina	AUC 5–6	i.v.	1	
Paklitaxel	175–200	i.v.	1	
<i>Počet cyklů v neoadjuvanci 3–4, v adjuvanci 4, po 2. cyklu je nutné přehodnocení k posouzení efektu léčby</i>				
Atezolizumab po dobu 12 měsíců				
Atezolizumab	840 mg	i.v.	1	2 týdny
	1200 mg	i.v.		3 týdny
	1680 mg	i.v.		4 týdny
	1875 mg	s.c.		3 týdny
Pembrolizumab po dobu 12 měsíců				
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	1	3 týdny
Osimertinib po dobu až 3 let				
Osimertinib	80 mg	p.o.		1× denně
Alectinib po dobu až 2 let				
Alectinib	600 mg	p.o.		2× denně s jídlem

Tab. 8.6.1b Režimy chemoterapie pro konkomitantní chemoradioterapii

Přípravek	Dávka (mg/m ² nebo AUC)	Den cyklu	Interval cyklu, počet cyklů	Dávka a načasování RT	CHT mimo ozařovací dobu
SWOG protokol					
cisplatina	50	1, 8, 29, 36	28 dní × 2	61 Gy od dne 1	+ dtto od dne 57
etoposid	50	1–5, 29×33			
RTOG protokol					
cisplatina	100	1, 29	28 dní × 2	60 Gy od dne 1	ne
vinblastin	5	1, 8, 15, 22, 29			
LAMP protokol					
				2 cykly a 3 týdny po CRT	
karboplatina	AUC 2	1	7 dní × 6	63 Gy od dne 1	AUC 6
paklitaxel	45–50	1			200 mg/m ²
PROCLAIM protokol					
cisplatina	75	1	21 dní × 3	60 – 66 Gy od dne 1	0
pemetrexed	500	1			4 cykly a 3 týdny po CRT
Cisplatina/vinorelbin					
cisplatina	80	1	28 dní × 4	59,4 Gy od C2D4	
vinorelbin	12,5 při RT	1, 8, 15			25 mg/m ² mimo RT
cisplatina	80	1	21 dní × 4	66 Gy od C3D1 nejpozději	
vinorelbin nebo	15 při RT	1, 8			25 mg/m ² mimo RT
vinorelbin oral	40 při RT	1, 8			60 mg/m ² C1, 80 od C2 mimo RT

Tab. 8.6.2 – NSCLC – mono-imunoterapie

Přípravek	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den cyklu	Opakování cyklu a doba podávání	
Konsolidační/adjuvantní léčba po chemoradioterapii neresekovatelného NSCLC					
Durvalumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	1	2 týdny	12 měsíců
	1500 mg			4 týdny	12 měsíců
Paliativní léčba 1. linie NSCLC					
Atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg	i.v.	1	3 týdny	do progresu
	1680 mg	i.v.	1	4 týdny	do progresu
	1875 mg	s.c.		3 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
Paliativní léčba NSCLC po selhání chemoterapie					
Atezolizumab	840 mg	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg	i.v.	1	3 týdny	do progresu
	1680 mg	i.v.	1	4 týdny	do progresu
	1875 mg	s.c.		3 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

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	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg			6 týdnů	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	i.v. 30 min	1	3 týdny	24 měsíců
	400 mg			6 týdnů	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	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg			3 týdny	
	1680 mg			4 týdny	
	1875 mg			s.c.	
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	i.v. C1 60, dále 30 min	1	2 týdny	do progresu
	1200 mg			3 týdny	
	1680 mg			4 týdny	
	1870 mg			s.c.	
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	1 mg/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	1 mg/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
2. linie				
Docetaxel				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
Docetaxel/nintedanib				3 týdny
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
nintedanib	200 mg	p.o.	2–21	do progresu
Docetaxel/ramucirumab				3 týdny
ramucirumab	10 mg/kg	i.v. 60 min	1	do progresu
docetaxel	75	i.v. 60 min	1	do progresu
Pemetrexed (jen neskvamózní)				3 týdny
pemetrexed	500	i.v. 10 min	1	do progresu
Vinorelbin				do progresu
vinorelbin	25–30	i.v. 15 minut	1	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
Lazertinib	240 mg	p.o.	1× denně
Dakomitinib	45 mg	p.o.	1× denně
Alektinib	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
Kizotinib	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
Repotrectinib	160 mg	p.o.	1× denně
Dabrafenib + trametinib			
dabrafenib	150 mg	p.o.	2× denně
trametinib	2 mg	p.o.	1× denně
Enkorafenib + binimetinib			
enkorafenib	450 mg	p.o.	1× denně
binimetinib	45 mg	p.o.	2× denně
Sotorasib	960 mg	p.o.	1× denně
Adagrasib	600 mg	p.o.	2× denně
Selperkatinib	120 mg < 50 kg	p.o.	2× denně
	160 mg ≥ 50kg	p.o.	2× denně
Tepotinib	450 mg	p.o.	1× denně
Kapmatinib	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
Konkomitantní chemoradioterapie stadia I–III				
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	
Paliativní 1. linie				
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
	1875 mg	s.c.		3 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/serplulimab (ASTRUM-005)				3 týdny
serplulimab	4,5 mg/kg	i.v. 60 min	1	do progresse
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				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	
Paliativní 2. linie rezistentní nebo 3. linie				
Topotekan				
Topotekan	1,5 mg/m ²	i.v. 30 min	1–5	3 týdny, do progresse
CAV				
vinkristin	2 mg	i.v. bolus	1	3 týdny
doxorubicin	40 mg/m ²	i.v. 30 min	1	4–6 cyklů
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	1 mg/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.bezcgaret.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 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 odebrá 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. NCCN Guidelines version 1.2024 - Non-Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
2. NCCN Guidelines version 2.2024 - Small Cell Lung Cancer: www.nccn.org
3. NCCN Guidelines version 1.2024 - Malignant Pleural Mesothelioma: www.nccn.org
4. NCCN Guidelines version 1.2024 - Thymomas and Thymic Carcinomas: www.nccn.org
5. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
6. Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357.
7. S. Popat, P. Bass, C. Faivre-Finn, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2021)
8. A-M.C. Dingemans, M. Früh, A. Ardizzoni et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published in 2021 - *Ann Oncol* (2021)