

1 Epidemiologie:

Zhoubné nádory plic jsou ve vyspělých zemích světa jednou z nejvýznamnějších skupin nádorových onemocnění. Celosvětově představují ZN plic nejčastější příčinu úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním. V České republice bylo v roce 2018 diagnostikováno 6549 nových případů, tj. o 3,8 % méně než v předchozím roce, je 4. nejčastěji diagnostikovaným nádorem u nás. Trend incidence je dlouhodobě výrazně odlišný u mužů a u žen. Zatímco u mužů je patrný lehký pokles, u žen naopak dochází k výraznému nárůstu. U obou pohlaví je incidence nejvyšší ve věku 60-75 let.

Zhoubné nádory plic – Incidence a mortalita v České republice (2016, ÚZIS ČR)

	Muži	Ženy	Obě pohlaví
Incidence (na 100 000 ob.)	79,3	42,8	60,8
Mortalita (na 100 000 ob.)	65,1	32,7	49,6

2 Etiologie:

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik bronchogenního karcinomu je kouření.

Vztah mezi kouřením a vznikem bronchogenního karcinomu byl prokázán epidemiologickými studiemi. Udává se, že až 95 % bronchogenních karcinomů u mužů a 80 % u žen přímo souvisí s kouřením. V tabákovém kouři jsou přítomny desítky kancerogenů. Riziko vzniku karcinomu se zvyšuje asi 5 násobně po vykouření 200.000 cigaret. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20krát vyšší riziko vzniku plicní rakoviny než nekuřáci. Epidemiologickými studiemi bylo prokázáno i zvýšení rizika vzniku bronchogenního karcinomu u pasivních kuřáků. Zvláště ohroženou skupinou jsou děti a mladiství, za předpokladu, že jsou dlouhodobě vystaveni intenzivní inhalaci cigaretového kouře. U horníků byla prokázána souvislost mezi vznikem bronchogenního karcinomu a expozicí radonu ve vysokých koncentracích.

Přehled závažných rizikových faktorů shrnuje tabulka:

Přehled látek zvyšujících riziko bronchogenního karcinomu	
Karcinogenní faktor	Typ pracovního prostředí
Kouření	
Pasivní kouření	
Rozpadové produkty radonu	Těžba uranu, cínu, železné rudy
Anorganické sloučeniny arzenu	Zpracování hliníku
Azbest	
Bischlorometyleter	Textilní průmysl, výroba barviv
Sloučeniny chrómu	Obloukové svařování
Sloučeniny niklu	Průmysl zpracování niklu
Polycyklické aromatické uhlovodíky	
Saze	
Dehet	
Minerální oleje	
Vinylchlorid	
Piliny, dřevěný prach	
Gamma záření	
Ionizující záření (rtg záření)	

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Karcinom plic	Strana procedury: 2/12
-----------------------	--	------------------------------

3 Screening karcinomu plic:

Naprostá většina pacientů s karcinomem plic je v době diagnózy v pokročilém stadiu onemocnění. Pouze 15 % nádorů je zachyceno v časném stadiu onemocnění, které má nejlepší prognózu. Proto je ve světě na základě výsledků rozsáhlých klinických studií zaváděn screening karcinomu plic u silných kuřáků.

V České republice je screening karcinomu plic zaveden od 1.1.2022 pro silné kuřáky s anamnézou minimálně 20 „krabičkoroků“ ve věku 55 až 75 let. Vyšetření zahrnuje pneumologické vyšetření včetně funkčního vyšetření plic a low-dose CT. V případě negativního výsledku je pacient pozván k dalšímu vyšetření za jeden resp. dva roky. V případě pozitivního záchytu na CT následuje předvedení na multioborové komisi.

V České republice je aktivním kuřákem každý čtvrtý dospělý a 12 % žáků základních škol. Součástí screeningu je rovněž protikuřácká osvěta a nabídka návštěvy centra odvykání kouření. Jeden rok po zanechání kouření se riziko karcinomu snižuje o třetinu a udává se, že po 15 letech je riziko na úrovni nekuřáka.

4 Histologie:

Klasifikace karcinomu plic (WHO 2015), histologické typy a podtypy

Epiteliální tumory

Adenokarcinom

- Lepidický
- Acinární
- Papilární
- Mikropapilární
- Solidní
- Invazivní mucinózní adenokarcinom
 - Smíšený invazivní mucinózní a nemucinózní adenokarcinom
- Koloidní adenokarcinom
- Fetální adenokarcinom
- Enterický adenokarcinom
- Minimálně invazivní adenokarcinom
 - nemucinózní
 - mucinózní
- Preinvazivní léze
 - Atypická adenomatózní hyperplázie
 - Adenokarcinom in situ
 - nemucinózní
 - mucinózní

Skvamocelulární karcinom

- Keratinizující skvamocelulární karcinom
- Nekeratinizující skvamocelulární karcinom
- Bazaloidní skvamocelulární karcinom.
- Preinvazivní léze
 - Skvamocelulární karcinom in situ

Neuroendokrinní tumory

- Malobuněčný karcinom (Small cell carcinoma, SCLC)
- Kombinovaný malobuněčný karcinom

Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
Kombinovaný velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
Karcinoidy
Typický karcinoid
Atypický karcinoid
Preinvazivní léze
Difúzní idiopatická plicní neuroendokrinní buněčná hyperplázie
Velkobuněčný karcinom

Adenoskvamózní karcinom

Sarkomaroidní karcinomy

Pleomorfní karcinomy
Karcinom s vřetenitými a/nebo obrovskými buňkami
Karcinosarkom
Plicní blastom

Jiné a neklasifikované karcinomy

Lymphoepithelioma-like karcinomy
NUT karcinomy

Salivary gland-type nádory

Mucoepidermoidní karcinom
Adenoidně cystický karcinom

Epiteliálně-myoepiteliální karcinom

5 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán:

Klinický onkolog, pneumoonkolog, pneumolog, radioterapeut, hrudní chirurg. Podle potřeby projednání v Hrudní komisi při I. Chirurgické klinice FNuSA v Brně, v MOU a ve FNBrno

6 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Anamnéza, fyzikální vyšetření

Bronchoskopické vyšetření

Zobrazovací vyšetření:

RTG hrudníku CT hrudníku

CT nebo UZ břicha

Doplňující vyšetření:

CT/MRI mozku, scintigrafie skeletu

Vyšetření k posouzení operability:

- PET/CT u lokálně limitovaných nádorů k posouzení operability, detekci metastatických uzlin mediastinu (N2-3 uzliny)
- EBUS-- endobronchiální UZ, EUS - k posouzení N1, N2
- VMS (videomediastinoskopie) - k posouzení N2

Odběr histologického/cytologického materiálu (jednoznačně preferována histologie)

Bronchoskopicky, transtorakální biopsii, torakoskopii/torakotomii,

mediastinoskopii, biopsie z patologicky zvětšené mřízní uzliny

Histologické nebo cytologické vyšetření tkáně nádoru, imunohistochemická tipizace

Prediktivní vyšetření:

Neskvamózní NSCLC (adenoca, NSCLC spíše adenoca, velkobuněčný karcinom, NSCLC NOS):

Reflexně z nádorové tkáně: EGFR, ALK, ROS-1, PD-L1

Při nedostatku histologického materiálu lze provést tekutou biopsii k vyšetření EGFR ev. další mutace
Na základě indikace multioborové komise lze doplnit genomové NGS testování (TSO500).
Další v současné době targetabilní mutace: BRAF, RET, MET, KRAS, HER2, NTRK

Skvamózní NSCLC:

Reflexně: PD-L1

U mladších nekuřáků lze zvážit doplnění mutační analýzy

Laboratorní vyšetření:

KO, základní biochemické vyšetření

Nádorové markery: CEA (adenokarcinom), SCC, CYFRA 21-1 (skvamózní karcinom), NSE (neuroendokrinní malobuněčný karcinom), Chromogranin A (karcinoid)

7 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:**TNM klasifikace a rozdělení do klinických stadií**

Na základě TNM klasifikace se nádorové onemocnění člení do příslušných klinických stadií. Přesné stanovení klinického stadia nemoci je důležité pro určení optimálního léčebného postupu. V současné době se používá TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, UICC 2016, změny mezi 7. a 8. vydáním – dostupné na: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/TNM_8_Prezentace_Klasifikace_zhoubnych_novotvaru.pdf

Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T1 a-c,T2a,b	N3	M0
	T3,T4	N2	M0
Stadium IIIC	T3,T4	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a,M1b
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

8 Léčba dle klinického stadia:**8.1 Léčba nemanoluněčného karcinomu plic****Časná stadia onemocnění****Stadium 0, Tis N0 M0**

Chirurgická resekce

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

- Chirurgická léčba
- U inoperabilních radioterapie, přednostně stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT).
- Adjuvantní chemoterapie: Ve stadiu IA není indikována, ve stadiu IB je možné zvážit podání v případě rizikových faktorů jako je angioinvaze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX. V rámci adjuvantní CHT jsou aplikovány 4. cykly platinového dubletu (+vinorelbin, paklitaxel).

- U stadia IB s průkazem mutace EGFR delece exonu 19 (del19) nebo mutací L858R v exonu 21 je indikován osimertinib v adjuvanci. (§16)

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

- Chirurgická léčba + adjuvanční chemoterapie, výjimečně neoadjuvanční chemoterapie
- Inoperabilní: chemoradioterapie (CRT) konkomitantní nebo sekvenční nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie.
- V případě průkazu mEGFR del19 nebo L858R je indikován osimertinib v adjuvanci. (§16)

Stadium III (IIIA = T1-2N2, T3N1, T4N0-1 nebo IIIB = T3-T4N2, T1-2N3 nebo IIIC = T3-T4N3, vše M0)**Stadium III operabilní dle multidisciplinárního týmu**

- Primární resekce + adjuvanční chemoterapie vždy (podle klinického stavu) + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2) nebo
- neoadjuvanční chemoterapie 3–4 cykly + chirurgie + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2) nebo
- předoperační konkomitantní CRT – zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným.
- V případě průkazu mEGFR del19 nebo L858R je indikován osimertinib v adjuvanci. (§16)

Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

- Konkomitantní CRT (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo
- sekvenční CRT nebo
- paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo
- paliativní chemoterapie.
- V případě indikace sekvenční CRT se doporučují před ozářením 1-2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie.
- U pacientů s NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 1 % po konkomitantní CRT, u kterých nedošlo k progresi onemocnění, je indikována adjuvanční léčba durvalumabem. (§16)

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

Léčba je indikována u nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS 0-2 podle ECOG) a bez váhového úbytku většího než 10 % tělesné hmotnosti během posledních 6 měsíců. Před rozhodnutím o typu léčby je nutno znát: stav EGFR, ALK, ROS-1, exprese PD-L1

Neskvamozní NSCLC:

Neskvamozní NSCLC s prokázanou řídicí mutací:

NSCLC EGFR+

První linie léčby: osimertinib, afatinib, erlotinib, gefitinib, dacometinib (§16)

Druhá a další linie léčby:

- **T790M pozitivita:** osimertinib (pokud nebyl v I. linii)
- **T790M negativita:** chemoterapie (chemo/imunoterapie, imunoterapie §16)

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

NSCLC ALK+

- První linie léčby: alektinib, brigatinib, krizotinib (ceritinib, lorlatinib §16)
- Druhá a další linie léčby:
- Po progresi na chemoterapii: krizotinib
- Po progresi na krizotinibu: alektinib, brigatinib, ceritinib, (lorlatinib §16)
- Po progresi na alektinibu nebo ceritinibu: lorlatinib v rámci §16
- Po selhání cílené léčby: chemoterapie (chemo/imunoterapie, imunoterapie §16)

NSCLC ROS1+; entrektinib, krizotinib (§16)

NSCLC BRAF+: dabrafenib + trametinib (§16)

NSCLC NTRK+: entrectinib (§16), larotrectinib (§16)

NSCLC RET+: pralsetinib (1. a vyšší linie v rámci §16), selpercatinib (2. a vyšší linie v rámci §16)

NSCLC KRAS+: sotorasib ve 2. a vyšší linii léčby v rámci §16

Neskvamozní NSCLC bez prokázaných mutací a alterací genů:

- Imunoterapie u PD-L1 $\geq 50\%$:
 - pembrolizumab v monoterapii (IV. stádium)
 - atezolizumab v monoterapii (IV. stádium, v rámci §16)
 - cemiplimab v monoterapii (stádium III nevhodný k RT, IV, v rámci §16)
- Imuno/chemoterapie:
 - pembrolizumab/karboplatina/pemetrexed (úhrada u PD-L1 TPS 1-100 %)
 - nivolumab/ipilimumab/2 cykly chemoterapie (úhrada 0-49%)
 - atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatina (§16)
 - atezolizumab/nab-paklitaxel/karboplatina (§16)

U pacientů s kontraindikací imunoterapie je možno přidat k platinovému dubletu bevacizumab.

Za standardní režim chemoterapie se považuje dvojkombinace cisplatinu nebo karboplatinu s jedním z následujících cytostatik: pemetrexed, docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, vinorelbin. Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná.

Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatinu nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70-75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty.

V léčbě 1. linie se doporučuje aplikace 4-6 cyklů, po 2. cyklu je vhodné přešetření k posouzení efektu léčby.

Udržovací léčba (maintenance therapy)

U lokálně pokročilého a metastazujícího NSCLC pemetrexed v udržovací léčbě (u pacientů, u kterých po 4 cyklech léčby 1. linií s platinovým dubletem nedošlo k progresi) prodloužuje medián přežití a PFS. Po skončení chemoterapie s bevacizumabem se pokračuje v monoterapii bevacizumabem do progresu nemoci, pokud při ukončení chemoterapie byla prokázána parciální remise nebo stabilizace onemocnění.

Skvamózní NSCLC (I. linie):

- Imunomonoterapie u PD-L1 exprese $\geq 50\%$:
 - pembrolizumab v monoterapii (IV. stádium)
 - atezolizumab v monoterapii (IV. stádium, v rámci §16)
 - cemiplimab v monoterapii (stádium III nevhodný k RT, IV, v rámci §16)
- Imunochemoterapie:
 - pembrolizumab/karboplatina/paclitaxel (úhrada u PD-L1 TPS 1-49 %)
 - nivolumab/ipilimumab/2 cykly chemoterapie (úhrada PD-L1 TPS 0-49 %)

Za standardní režim chemoterapie se považuje dvojkombinace cisplatinu nebo karboplatinu s jedním z následujících cytostatik: docetaxel, gemcitabin, paklitaxel, vinorelbin

Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná.

Monoterapii je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatinu nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70-75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty.

V léčbě 1. linie se doporučuje aplikace 4-6 cyklů, po 2. cyklu je vhodné přešetření k posouzení efektu léčby.

Druhá a další linie léčby

Standardem léčby pacientů se skvamózním i neskvamózním NSCLC progredujícím po předchozí systémové terapii na bázi platiny je terapie checkpoint inhibitory, pokud nebyly použity v I. linii léčby. U pacientů bez ohledu na výši exprese PD-L1 je indikován nivolumab nebo atezolizumab v monoterapii.

U vhodně indikovaných nemocných je prokázáno prodloužení celkového přežití dalšími liniemi 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 (§16), 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 (§16) k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění.

8.2 Léčba malobuněčného karcinomu plic

Limitované i extenzivní onemocnění Ve stadiu limitovaném prodlužuje přežití přidání radioterapie, nejlépe co nejdříve po zahájení chemoterapie. Pro konkomitantní chemoradioterapii nelze použít režimy s antracyklíny. 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.

Režimy I. linie:

- karboplatina + etopozid + atezolizumab s udržovací léčbou atezolizumabem (§16)
- karboplatina/cisplatina + etopozid + durvalumab s udržovací léčbou durvalumabem (§16)
- cisplatina + etopozid
- karboplatina + etopozid
- cisplatina + irinotekan

Režimy II. linie: topotekan, paklitaxel

9 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

chirurgie – hrudní chirurg

radioterapie – radiační onkolog

chemoterapie, terčová léčba, imunoterapie – klinický onkolog

10 Doporučení sledování:

Během 4 let po ukončení kurativní léčby je riziko recidivy v 6–10 %, během 1–2. roku dochází většinou k lokoregionálnímu relapsu, po 2. roce vznikají spíše vzdálené metastázy.

Riziko vzniku metachronního plicního nádoru je 1–6 %, stejné pro kuřáky i nekuřáky a neklesá s časem.

Sledování u pacientů po ukončené léčbě s radikálním záměrem s cílem:

- detekce léčitelného relapsu
- zjištění komplikací léčby (po RT), zajištění následné léčby
- vyhledání metachronních bronchogenních nádorů

1. rok

Kontroly ve 3měsíčních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření), CT vyšetření a/nebo ZP a boční skiagram hrudníku po 6 měsících*, bronchoskopie dle zvážení sledujícího lékaře.

2. rok

Kontrola a CT vyšetření a/nebo ZP a boční skiagram hrudníku po 6 měsících*.

> 2 roky

Kontroly v ročních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření, CT vyšetření a/ZP a boční skiagram plic).

U podezřelých nálezů z CT vyšetření u pacientů po RT je možno provést – PET/CT, nutno potvrdit bioptickým vyšetřením.

Krevní odběry (KO, biochemická vyšetření, nádorové markery), bronchoskopie, spirometrie a vyšetření na vzdálené metastázy individuálně

Individuální sledování u pacientů:

- se zvýšeným rizikem stanoveným pooperačně
- vaskulární invazí

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Karcinom plic	Strana procedury: 8/12
-----------------------	--	------------------------------

- postižením viscerální pleury
- po atypické resekcí
- nízce diferencované neuroendokrinní karcinomy
- Tu větší než 4 cm, NX
- u pacientů po RT

*Časování CT v rámci doporučených intervalů individuálně podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Klinický onkolog, radiační onkolog, pneumoonkolog, po 5 letech remise praktický lékař

11 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, Dundr P, Hornychová H a kol. Nádory plic. Doporučený postup pro bioptické vyšetření. <http://www.patologie.info/soubory/all/2019-5>
4. Ardizzoni A, Hansen HH, Dombrowsky P et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15:2090-2096.
5. Huisman, C., Postmus, P.E., Giaccone, G. et al.: Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev.* 1999, 25: 99-206.
6. Lara, P.N., Natale, R.B., Crowley, J. et al: Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 15, 2530-2535.
7. Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A. et al.: Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17: 658-667.
8. Paz-Ares L., Chen Y., Reinmuth N. et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(10), 7-8.
9. Reck M., Liu S.V., Mansfield A.S., et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo)+ carboplatin+ etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology*, 2019, 30, 710-711.
10. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, LUME-Lung 1 Study Group et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2. *Epub* 2014 Jan 9
11. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3454-60
12. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5883-91
13. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer.* 2004;46(1):87-98
14. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5910-7.

15. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol.* 2002; 20:4191-4198
16. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62
17. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-60
18. Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, et al. Oral vinorelbine and cisplatin as 39. induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2008;3(9):994-1002
19. Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrøm SH, et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2013;109:1467-1475
20. Kumar A., Wakelee H.: Second- and 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 chemonaive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; (45): 2298-2303.
27. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al.: 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-Naive Patients With Advanced-Stage Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551.
29. Sculier J Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir J* 2009; 33:915-930.
30. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Sep 17;378(9796):1079-88. Epub 2011 Aug 8.
31. Paz-Ares L., de Marinis F. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13: 247-255.
32. D M Kowalski, A Morabito, A Montanino, et. al. Final results of randomized phase II trial of metronomic vs weekly oral vinorelbine (OV) as first-line chemotherapy (CT) in advanced NSCLC patients unfit to platinum-based CT (P-CT): Tempo-Lung. *Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October2019, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.091>*
33. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu, TE et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Journal of Clinical Oncology, 2004 22(14_suppl), 7022-7022.*

34. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
35. Chen G, Feng J, Zhou C et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology*, 2013 24(6), 1615-1622.
36. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan 12.
37. Soria J, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 897–907.
38. Mok TS, Wu YI, Ahn MJ, et al.: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376, s. 629–640.
39. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125
40. Ramalingam, S. S., Gray, J. E., Ohe, Y., Cho, B. C., Vansteenkiste, J., Zhou, C., ... & Planchard, D. (2019). Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Annals of Oncology*, 30, v914-v915.
41. Herbst, R. S., Tsuboi, M., John, T., Grohé, C., Majem, M., Goldman, J. W., ... & Wu, Y. L. (2020). Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa EGFR mutation positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol*, 38(18_suppl), LBA5.
42. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(11), 1454-1466.
43. Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(5), 625-635.
44. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 Aug 2; 448 (7153): 561-6.
45. Wong DW, Leung EL, SoKK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009 Apr 15; 115 (8): 1723-33.-
46. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011 Sep 16; 12 (11): 1004-12.
47. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9
48. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, ALEX Trial Investigators, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6.
49. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904. Epub 2017 May 5.
50. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(31), 3592.
51. Shaw AT, Felip E, Bauer TM. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(12), 1590-1599.
52. Solomon B, Bauer TM, De Marinis F et al. LBA2 Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. *Annals of Oncology*, 2020, 31, S1180-S1181.

53. Horn L et al. Phase 3 Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive NSCLC Patients: eXalt3. WCLC2020, Presidential Symposium, Aug 8, 2020.
54. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35
55. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
56. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19.
57. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.; KEYNOTE-024 Investigators. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-1833.
58. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-2092.
59. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020, 15(10), 1657-1669.
60. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):255-65.
61. Garassino MC, Rizvi N, Besse B, et al: Atezolizumab as 1L therapy for advanced NSCLC in PD-L1-selected patients: Updated ORR, PFS and OS data from the BIRCH study. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.02. Presented December 5, 2016.
62. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(24), 2288-2301.
63. Reck M, Shankar G, Lee A et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations. *Expert review of respiratory medicine*, 2020, 14(2), 125-136.
64. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25
65. Sezer A, Gogishvili M, Bentsion D et al. P2. 01-01 Cemiplimab, a Human PD-1 Monoclonal Antibody, Versus Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced NSCLC with PD-L1 \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, Kummar 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. *Hematom Oncol Clin Nam* 19, 2005, 1117-1136.
76. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(2), 239-253.
77. Giorgio Vittorio Scagliotti, MD, Vera Hirsh, MD, Salvatore Siena, MD, Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid, *J Thorac Oncol*. 2012;7: 1823–1829.
78. Planchard, D., Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019, 30(5): 863-870
79. NCCN Gudelines version 1.2022) - Non-Small Cell Lung Cancer.
80. NCCN Gudelines version 1.2022 - Small Cell Lung Cancer.
81. NCCN Gudelines version 1.2022 - Malignant Pleural Mesothelioma
82. NCCN Gudelines version 1. 2022 - Thymomas and Thymic Carcinomas.