

	Masarykův onkologický ústav		
	Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 1/12	
1. Epidemiologie: Zhoubné nádory plic jsou ve vyspělých zemích světa jednou z nejvýznamnějších skupin nádorových onemocnění. V našich podmínkách jsou ZN plic u mužů na prvním místě mezi nádory postiženými lokalizacemi, jejich incidence představuje zhruba 1/4 až 1/5 všech malignit. U mužů incidence i úmrtnost dlouhodobě klesá, u žen je stabilní nárůst incidence i mortality. U obou pohlaví je incidence nejvyšší v 7. deceniu (60-69 let)			
Zhoubné nádory plic - Incidence a mortalita v České republice (2016, ÚZIS ČR)			
	Muži	Ženy	Obě pohlaví
Incidence (na 100 000 ob.)	86,23	42,89	64,19
Mortalita (na 100 000 ob.)	73,75	32,43	52,74
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 asi 80 % bronchogenních karcinomů u mužů a 75 % bronchogenních karcinomů u žen je způsobeno kouřením V tabákovém kouři se předpokládá více než 40 karcinogenních látek. Riziko vzniku karcinomu se zvyšuje asi 5 násobně po vykouření 200.000 cigaret. 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. Radon se ve zvýšených koncentracích vyskytuje v budovách, kde zvýšená koncentrace je závislá na geologickém podloží a technickém řešení budovy. Dosud ale nebylo jednoznačně prokázáno, že by zvýšená koncentrace radonu uvnitř budov zvyšovala riziko vzniku bronchogenního karcinomu.			
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)			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková		Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	
		Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 2/12	
3. 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			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková		Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka: Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 3/12	
Mucoepidermoidní karcinom Adenoidně cystický karcinom Epiteliálně-myoepiteliální karcinom 4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře): Klinický onkolog, pneumoonkolog, pneumolog, radioterapeut, hrudní chirurg. Podle potřeby projednání v Hrudní komisi při I. Chirurgické klinice FNuSA v Brně 5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody: Anamnéza, fyzikální vyšetření RTG hrudníku CT hrudníku Bronchoskopické vyšetření Histologické nebo cytologické vyšetření tkáně nádoru • odběr při bronchoskopii, transtorakální biopsii nebo torakoskopii/torakotomii, eventuálně mediastinoskopii, biopsie z patologicky zvětšené mízní uzliny imunohistochemická subtypizace NSCLC • prediktivní testování – NSCLC (adenoca, NSCLC spíše adenoca, NSCLC NOS) reflexně: stav mutace EGFR, zlomy ALK na vyžádání: zlomy ROS-1 na doporučení TMB (tumor molecular board): fúzní gen NTRK1,2,3, alterace genu BRAF, KRAS, PIK3CA, RET, MET, FGFR1,2,3, DDR2, mutace genu ERBB2 (HER2). NSCLC (skvamózní i neskvamózní) reflexně: PD-L1 CT nebo UZ břicha Laboratorní vyšetření: KO, základní biochemické vyšetření Nádorové markery: CEA, SCC, Cyfra 21-1 Doplňující vyšetření: CT mozku Scintigrafie skeletu Vyšetření při posuzování operability: • PET/CT - u lokálně limitovaných nádorů k posouzení operability, detekci metastatických uzlin v mediastinu (N2-3 uzliny) • EBUS- endobronchiální UZ, EUS- endoskopický UZ- k posouzení N1, N2 • VMS (videomediastinoskopie) - k posouzení N2 6. 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_Presentace_Klasifikace_zhoubnych_novotvaru.pdf			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
	SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 4/12

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

7. Léčba dle klinického stadia:

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 angioinvasze, grade 3, invaze pleury, klínová resekce a pNX.

V rámci adjuvantní CHT jsou aplikovány 4. série platinového dubletu (+vinorelbin, paclitaxel).

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

- Chirurgická léčba + adjuvantní chemoterapie, výjimečně neoadjuvantní chemoterapie
- Inoperabilní: konkomitantní chemoradioterapie nebo sekvenční chemoradioterapie nebo radioterapie samostatná při kontraindikaci chemoterapie.

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 + adjuvantní chemoterapie vždy (podle klinického stavu) + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin (N2+) nebo
- předoperační chemoterapie 3 – 4 cykly + chirurgie + pooperační radioterapie v případě R1(R2) resekce a/nebo při postižení mediastinálních uzlin nebo
- předoperační konkomitantní chemoradioterapie - zejména u nádorů horního sulku (Pancoast) nebo při T3N2 s víceetážovým „bulky“ postižením mediastina histologicky verifikovaným.

Stadium III inoperabilní dle multidisciplinárního týmu

- Konkomitantní chemoradioterapie (přednostně u nemocných s PS 0-1) nebo

Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.
---	---	-----------	-------------------------------------

	Masarykův onkologický ústav		
	Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 5/12	
sekvenční chemoradioterapie nebo paliativní radioterapie (pravděpodobnost radikality samostatné radioterapie u inoperabilního stadia III je minimální, ale taktika léčby je věcí radioterapeuta) nebo paliativní chemoterapie. V případě indikace sekvenční radiochemoterapie se doporučují před ozářením 2 cykly chemoterapie s bezprostřední časovou návazností radioterapie. Pokud u NSCLC je PD-L1 na $\geq 1\%$ a po a po konkomitanti CHT-RT na bázi platiny nedošlo k progresi onemocnění, je indikován do adjuvantní léčby durvalumab (zatím pouze na §16). 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) U většiny nemocných s disseminovaným nádorem je indikována systémová léčba. 1. linie paliativní léčby 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 mutace EGFR, přestavby ALK, exprese PD-L1 Neskvamozní NSCLC: <u>Pozitivní mutace EGFR:</u> inhibitory TK EGFR: erlotinib, gefitinib, afatinib <u>Pozitivní přestavba ALK</u> crizotinib, alectinib <u>Pozitivní přestavba ROS-1</u> crizotinib (po schválení ZP na § 16 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění) <u>Pozitivní exprese PD-L1:</u> Pembrolizumab u nádorů exprimujících PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$, bez aberací EGFR a ALK Neskvamozní NSCLC <u>bez prokázaných mutací a alterací genů:</u> Kombinovaná chemoterapie obsahující cisplatinu nebo karboplatinu vede k prodloužení přežití a lepší kontrole symptomů nemoci ve srovnání se symptomatickou léčbou. Chemoterapie je přínosem jen u nemocných v dobrém klinickém stavu, bez výrazného váhového úbytku ($< 10\%$ původní hmotnosti). U pacientů bez kontraindikací je k platinovému dubletu možno přidat bevacuzimab. Za standardní režim 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			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 6/12	
platinovými deriváty. V léčbě 1. linie se doporučuje aplikace 4-6 cyklů, po 2. cyklu je vhodné přehodnotit 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 <u>U pozitivní exprese PD-L1:</u> Pembrolizumab u nádorů exprimujících PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$, bez aberací EGFR a ALK U nemocných se skvamózním typem NSCLC, u kterých <u>není indikována imunoterapie</u>, je základem chemoterapie. Za standardní režim se považuje dvojkombinace cisplatiny nebo karboplatiny 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 karboplatiny nebo cisplatiny 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 přehodnotit k posouzení efektu léčby. Druhá a další linie léčby Druhá a další linie léčby u <u>EGFR mutovaných</u> NSCLC Osimertinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě EGFR TKI a byla u nich prokázána mutace T790M. Druhá a další linie léčby u <u>ALK pozitivních</u> NSCLC Crizotinib je registrován pro léčbu nemocných již dříve (chemoterapií) léčených s pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Ceritinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK.) dříve léčených crizotinibem. Alectinib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním, pokročilým NSCLC po předchozí léčbě crizotinibem. Druhá linie a třetí linie léčby u pacientů <u>bez řídících mutací</u> Doporučena je monochemoterapie. Vhodné léky v této indikaci jsou docetaxel nebo pemetrexed nebo erlotinib, pokud nebyly podány v první linii. U nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem je vhodný pemetrexed, pokud nebyl podán v první linii.			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková		Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka: Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav																																												
	Standard																																												
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 7/12																																											
U pacientů se skvamózním i neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic progredujícím po předchozí chemoterapii je indikována imunoterapie nivolumabem bez ohledu na stav PD-L1. Dalším lékem pro druhou linii léčby NSCLC je atezolizumab. Ten je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po předchozí chemoterapii. 8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitky léčby u každého podílejícího se oboru: chirurgie - hrudní chirurg radioterapie - radiační onkolog, chemoterapie a cílená léčba - klinický onkolog 9. Chemoterapeutické režimy: <table><tr><td colspan="2">paklitaxel 175 mg/m² karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů</td><td>D 1 D 1</td></tr><tr><td colspan="2">docetaxel 80 mg/m² karboplatina AUC 5 - interval 21 dnů</td><td>D1 D1</td></tr><tr><td colspan="2">docetaxel 75 mg/m² cisplatina 75 mg/m² interval 21 dní</td><td>D 1 D 1</td></tr><tr><td colspan="2">vinorelbin 25-30 mg/m² cisplatina 80 mg/m² D1 - interval 21 dnů</td><td>D 1, 8 D 1</td></tr><tr><td colspan="2">vinorelbin 25-30 mg/m² karboplatina AUC 5 - interval 21 dnů</td><td>D 1, 8 D 1</td></tr><tr><td>vinorelbin 60 mg/m²</td><td>p.o.</td><td>D1, 8</td></tr><tr><td>cisplatina 75 mg/m² - interval 21 dní</td><td>i.v.</td><td>D1</td></tr><tr><td>vinorelbin 60 mg/m²</td><td>p.o.</td><td>D1, 8</td></tr><tr><td>karboplatina AUC 5 - interval 21 dní</td><td>i.v.</td><td>D1</td></tr><tr><td colspan="2">gemcitabin 1000-1200 mg/m² cisplatina 80 mg/m² - interval 21 dnů</td><td>D1, 8 D 1</td></tr><tr><td colspan="2">gemcitabin 1000-1200 mg/m² karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů</td><td>D1, 8 D 1 D1</td></tr><tr><td colspan="2">karboplatina AUC 5-6 etoposid 120 mg/ m² - interval 21</td><td>D1 D1, 2, 3</td></tr><tr><td colspan="2">cisplatina 80 mg/ m² etoposid 100 mg/m² - interval 21</td><td>D1 D1, 2, 3</td></tr><tr><td colspan="2">cisplatina 80 mg/ m² pemetrexed 500 mg/m² - interval 21</td><td>D1 D1</td></tr></table> Monoterapie - docetaxel 80-100 mg/m² - interval 21 dnů - docetaxel 35 mg/m² - týdně 4x, poté 2 týdenní pauza -interval 6 týdnů - paklitaxel 80 mg/m² - týdně 6x, poté 2 týdenní pauza -interval 8 týdnů				paklitaxel 175 mg/m ² karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů		D 1 D 1	docetaxel 80 mg/m ² karboplatina AUC 5 - interval 21 dnů		D1 D1	docetaxel 75 mg/m ² cisplatina 75 mg/m ² interval 21 dní		D 1 D 1	vinorelbin 25-30 mg/m ² cisplatina 80 mg/m ² D1 - interval 21 dnů		D 1, 8 D 1	vinorelbin 25-30 mg/m ² karboplatina AUC 5 - interval 21 dnů		D 1, 8 D 1	vinorelbin 60 mg/m ²	p.o.	D1, 8	cisplatina 75 mg/m ² - interval 21 dní	i.v.	D1	vinorelbin 60 mg/m ²	p.o.	D1, 8	karboplatina AUC 5 - interval 21 dní	i.v.	D1	gemcitabin 1000-1200 mg/m ² cisplatina 80 mg/m ² - interval 21 dnů		D1, 8 D 1	gemcitabin 1000-1200 mg/m ² karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů		D1, 8 D 1 D1	karboplatina AUC 5-6 etoposid 120 mg/ m ² - interval 21		D1 D1, 2, 3	cisplatina 80 mg/ m ² etoposid 100 mg/m ² - interval 21		D1 D1, 2, 3	cisplatina 80 mg/ m ² pemetrexed 500 mg/m ² - interval 21		D1 D1
paklitaxel 175 mg/m ² karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů		D 1 D 1																																											
docetaxel 80 mg/m ² karboplatina AUC 5 - interval 21 dnů		D1 D1																																											
docetaxel 75 mg/m ² cisplatina 75 mg/m ² interval 21 dní		D 1 D 1																																											
vinorelbin 25-30 mg/m ² cisplatina 80 mg/m ² D1 - interval 21 dnů		D 1, 8 D 1																																											
vinorelbin 25-30 mg/m ² karboplatina AUC 5 - interval 21 dnů		D 1, 8 D 1																																											
vinorelbin 60 mg/m ²	p.o.	D1, 8																																											
cisplatina 75 mg/m ² - interval 21 dní	i.v.	D1																																											
vinorelbin 60 mg/m ²	p.o.	D1, 8																																											
karboplatina AUC 5 - interval 21 dní	i.v.	D1																																											
gemcitabin 1000-1200 mg/m ² cisplatina 80 mg/m ² - interval 21 dnů		D1, 8 D 1																																											
gemcitabin 1000-1200 mg/m ² karboplatina AUC 5-6 - interval 21 dnů		D1, 8 D 1 D1																																											
karboplatina AUC 5-6 etoposid 120 mg/ m ² - interval 21		D1 D1, 2, 3																																											
cisplatina 80 mg/ m ² etoposid 100 mg/m ² - interval 21		D1 D1, 2, 3																																											
cisplatina 80 mg/ m ² pemetrexed 500 mg/m ² - interval 21		D1 D1																																											
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.																																										

	Masarykův onkologický ústav		
	Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 8/12	
• vinorelbin 25-30 mg/m² inj D 1, 8 interval 21 dnů • vinorelbin per os 60 mg/m² první 2 týdny 80 mg/m² v dalších týdnech 4-6x, poté 2 týdenní pauza • perorální vinorelbin 50 mg 3x týdně (pondělí, středa, pátek), jeden cyklus léčby jsou 3 týdny • pemetrexed 500 mg/m² D1 interval 21 dnů • gemcitabin 1000-1250mg/m² D 1, 8, 15 interval 28 dnů* nebo aplikace D 1, 8 v intervalu 21 dnů			
Chemoterapie v kombinaci s bevacuzimabem			
• bevacuzimab 7,5 mg/kg váhy D1 paclitaxel 200 mg/m² D1 carboplatina AUC 5 D1 interval 21 dní • bevacizumab 7,5 mg/kg váhy D1 gemcitabin 1250 mg/m² D1, 8 cisplatina 80 mg/m² D1			
Chemoterapie užívaná v rámci chemoradioterapie			
Sekvenční chemoterapie s následnou chemoradioterapií:			
2. série: Cisplatina 80 mg/m ² D1 Vinorelbine 25 mg/m ² D1, D8, D15 int. 28 dní			
2. série konkomitantně s RT: cisplatina 80 mg/m ² D1 vinorelbine 15 mg/m ² D1, D8, int. 21 dní			
Konkomitantní chemoradioterapie následovaná chemoterapií			
Paclitaxel 40-50 mg/m ² , carboplatina AUC 2 týdně s konkomitantní radioterapií, následně 2 série: paclitaxel 200 mg/m ² D1			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav		
	Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 9/12	
CBDCA AUC 6 int. 21 dní			
D1			
Dávkování dalších léků (biologické léčby a imunoterapie)			
Erlotinib	150 mg	p.o.	1x denně do progresu
Gefitinib	250 mg	p.o.	1x denně do progresu
Afatinib	40 mg	p.o.	1x denně do progresu
Osimertinib	80 mg	p.o.	1x denně, do progresu
Crizotinib	250 mg	p.o.	2x denně, do progresu
Ceritinib	450 mg	p.o.	1x denně s jídlem, do progresu
Alectinib	600 mg (4x 150mg tobolky)	p.o.	2x denně s jídlem, do progresu
Nivolumab	240 mg	i.v.	každé 2 týdny
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	každé 3 týdny
Atezolizumab	1200 mg	i.v.	každé 3 týdny
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 3 měsíčních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření), CT vyšetření a/nebo ZP a boční skiagram hrudníku po 6 měsících*, bronchoskopie dle zvažení 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 biptickým 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			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková		Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	
		Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 10/12	
• s vaskulární invazí • s postižením viscerální pleury po atypické resekci • 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. 11. Stanovení odpovědné osoby za sledování: Klinický onkolog, radiační onkolog, pneumoonkolog, po 5 letech remise praktický lékař. 12. Literatura: 1. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al, The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors, Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Journal of Thoracic Oncology, Volume10, Number 9, September 2015, 1243-1260. 2. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L: The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. Chest 108 (5): 1278-82, 1995) 3. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al.: Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 (1): 31-6, 1990. 4. Suzuki K, Nagai, K et al: The Prognosis of Surgically Resected N2 Non- Small Cell Lung Cancer: The Importance of Clinical N Status. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Volume 118, Number 1, 145-153 5. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 86 (9): 673-80, 1994. 6. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al.: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non- small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 13 (8): 1880-92, 1995 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 311 (7010): 899-909, 1995. 7. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346 (2): 92-8, 2002. 8. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 18 (10): 2095-103, 2000 9. G. M. Strauss, J. Herndon et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7019			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 11/12	
10. T. L. Winton, R. Livingston et al. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7018 11. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60 12. J. Jassem , R. Ramlau, H. Karnicka-Mlodkowska et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients Annals of Oncology 2001, 12:1375-1381 13. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA nonsmall- cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 719-727, [erratum in Lancet Oncol 2006; 7: 797]. 14. Burdett S, Stewart L on behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005; 47: 81-83. 15. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597. 16. 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 17. 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 18. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-132. 19. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51 20. Vokes E.E. et al., CALGB study 9431: a randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or palitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. Lung cancer. 2000;29 (suppl 1) a 158 21. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et.al Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin in for locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol 2005; 23(25):5883-5891. 22. Sandler A, Gray R, Perry MC, et.al Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacuzimab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542- 2550 23. Rosell R, Cerciery E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment fo European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, Lancet Oncol 2012; 13: 239-246. 24. 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;12: 1004-1012 25. 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. 26. 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.			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	STRANA PROCEDURY: 12/12	
27. 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. 28. 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. 29. 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. 30. 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. 31. 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. 32. 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. 33. Planchard, D., <u>Popat S</u>, <u>Kerr K</u>, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <u>Ann Oncol</u> 2019, 30(5): 863-870 34. Kowalski DM, Morabito A, Montanino A, et. al. Final results of randomized phase II trial of metronomic vs weekly oral vinorelbine (OV) as first-line chemotherapy (CT) in advanced NSCLC patients unfit to platinum-based CT (P-CT): Tempo-Lung. Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019, mdz260.091, https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.091 35. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, at 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			
Vypracoval: MUDr. H. Čoupková Platnost od: 1. 5. 2020 Datum aktualizace: 29.9. 2020 Aktualizaci provedl: MUDr. H. Čoupková	Schválil: MUDr. H. Čoupková Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 2.1.