

Slovenske smernice sistemskega zdravljenja pljučnega raka 2017

Lung cancer- Slovenian clinical practice guidelines in systemic treatment 2017

Mojca Unk¹, Katja Mohorčič², Ilonka Osrajnik³, Tanja Čufer²

¹ Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³ Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

POVZETEK

Rak pljuč je najbolj pogost rak (če upoštevamo nemelanocitni rak kože) in smrt zaradi raka pljuč je najbolj pogost vzrok smrti zaradi raka na svetu. V Sloveniji je po pogostosti na 4. Mestu in najbolj pogost vzrok smrti zaradi raka. Slabo preživetje bolnikov z rakom pljuč (5 letno srednje preživetje je okoli 12 %) v preteklosti se z uporabo novih sistemskih zdravljen v zadnjem času izboljšuje.

Sistemske zdravljenje je pomemben del zdravljenja raka pljuč v vseh stadijih bolezni in pri vseh patohistoloških podtipih. Sistemske zdravljenje na osnovi platine po operaciji v sklopu adjuvantnega zdravljenja se priporoča pri večini bolnikov. Kemoterapija se uporablja sočasno s radioterapijo pri lokalno napredovali bolezni. Sistemske zdravljenje je osnova zdravljenja razširjene bolezni. Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od patohistološkega podtipa, molekularne analize, starosti, splošnega stanja zmogljivosti, sočasnih obolenj in bolnikovih želja. Sistemske terapije naj bi prejeli vsi bolniki z razširjeno boleznijo s PS 0-2. Zaželeno je, da se način zdravljenja določi na multidisciplinarnem konziliju, izvaja pa specialist internist onkolog, z znanjem in izkušnjami glede sistemске terapije.

Slovenske smernice obravnave pljučnega raka so bile zadnjič objavljene leta 2006. V pripravi so nove celostne smernice obravnave raka pljuč v Sloveniji. V članku predstavljamo posodobljene smernice sistemskega zdravljenja, ki so plod sodelovanja strokovnjakov treh ustanov, ki se ukvarjajo s sistemskim zdravljenjem raka pljuč v Sloveniji: Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetna klinika Golnik in Univerzitetni klinični center Maribor.

Ključne besede: rak pljuč, smernice, sistemske zdravljenje

ABSTRACT

Primary lung cancer is the most common malignancy after non-melanocytic skin cancer, and deaths from lung cancer exceed those from any other malignancy worldwide. In Slovenia, it is the fourth most common cancer in males and in females, and the leading cause of death due to cancer. The historically poor survival rates of lung cancer patients (5-year relative survival of approx. 12 %) are improving, mainly due to the introduction of novel systemic therapies in the treatment algorithms.

Systemic treatment is an important part of treatment in all stages of the disease as well as in all pathohistological subtypes of lung cancer. In operable disease, adjuvant systemic therapy with platinum-based schemas is recommended for a vast majority of patients. In locoregional disease, chemotherapy is used as concomitant with radiotherapy. Systemic treatment is the cornerstone of treatment in metastatic disease. The treatment strategy should take into account factors like histology, molecular pathology, age, PS, co-morbidities and the patient's preferences. Systemic therapy should be considered in all stage IV patients with PS 0-2. Treatment decisions should ideally be discussed within a multidisciplinary tumor board, while the systemic treatment has to be performed by a specialist highly educated and skilled in systemic treatment of cancer.

Slovenian guidelines for diagnosis, treatment and follow up were last published in 2006. In near future, a new, updated version will be published. Hereby, we only present the updated guidelines for systemic treatment. These guidelines were developed in a collaboration of the specialists from three institutions: Institute of Oncology Ljubljana, University Clinic Golnik, and University Clinical Centre Maribor.

Key words: lung cancer, guidelines, systemic treatment

UVOD

Rak pljuč je danes že najpogostejši rak in tudi najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi raka v svetu. V Sloveniji je rak pljuč na četrtem mestu po pogostosti in na prvem mestu po vzroku smrti zaradi raka. Incidenca raka pljuč pri moških je v blagem upadu, pri ženskah je v porastu. Glede na ta gibanja žal v naslednjih letih ni pričakovati upada števila obolelih. Ker je rak pljuč praviloma biološko zelo maligni rak, ki hitro raste in zaseva, ga tako po svetu kot pri nas pri skoraj treh četrtinah obolelih odkrijemo v lokalno-napredovalnem ali razsejanem anatomskem stadiju bolezni.

Sistemska zdravljenje raka pljuč se vpleta v zdravljenje vseh stadijev kot tudi vseh patohistoloških vrst raka pljuč. V primeru operabilnega raka pljuč se uporablja dopolnilno sistemska zdravljenje, v primeru lokalno napredovale bolezni se sistemska kemoterapija uporabi sočasno z obsevanjem, v primeru najpogostejše diagnosticiranega, razsejanega raka pljuč, je sistemska zdravljenje temeljno zdravljenje raka pljuč. Žal do preloma stoletja nismo imeli res učinkovitega sistema zdravljenja raka pljuč. Zdravljenje s kemoterapijo, ki je bila do pred nekaj leti edina možnost sistema zdravljenja raka pljuč, ima pri raku pljuč dokaj omejen učinek v smislu podaljšanja življenja in zmanjšanja simptomov te težke bolezni. Temu primerno so bila 5-letna preživetja bolnikov z rakom pljuč pregovorno slaba in so se gibala okoli 12 %.

Na prelomu stoletja je prišlo do pomembnih novih spoznanj o molekularni biologiji raka pljuč, ki so vodila do pomembnega napredka v zdravljenju raka pljuč. Predvsem pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP) so bili razpoznani molekularni označevalci, genetske spremembe tumorja, ki so bile dobra tarča za razvoj novih, učinkovitih tarčnih zdravil za raka pljuč. Tako danes ob postavitvi diagnoze v vzorcu tumorja rutinsko določamo mutacije gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) ter genske prerazporeditve receptorskih molekul s tirozin kinazno aktivnostjo ALK in ROS1 pri vseh bolnikih z neploščatoceličnim rakom pljuč (NDRP), na zahtevo lečečega onkologa pa tudi pri drugih NDRP. Bolniki s temi genetskimi spremembami danes prejmejo od kemoterapije veliko bolj učinkovito in manj toksično zdravljenje s tarčnimi zdravili, tki. proti EGFR, proti ALK ali proti ROS1 usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI). Tudi zdravljenje s kemoterapijo se je dodatno individualiziralo, uvedena je bila vzdrževalna kemoterapija in kemoterapija s pemetreksedom, ki je indicirana samo za žlezni rak pljuč, pri katerem ima zaradi biologije tega raka boljši učinek. Številne od teh novosti so bistveno spremenile možnosti sistema zdravljenja raka pljuč in danes že nudijo določenim bolnikom možnost učinkovitejšega, individualiziranega sistema zdravljenja raka pljuč in značilno daljša ter bolj kakovostna preživetja.

V zadnjih dveh letih je bila v sistemska zdravljenje raka pljuč uvedena še nova vrsta sistema zdravljenja raka, in sicer imunoterapija z zaviralci kontrolnih točk. Glede na to, da ima rak pljuč kot kadilski rak veliko mutacij, se je po pričakovanju prav pri raku pljuč imunoterapija izkazala za eno najbolj učinkovitih terapij. Najprej je bila uvedena v drugi red zdravljenja raka pljuč, zelo hitro pa prehaja tudi v prvi red. Vsa nova spoznanja na področju individualiziranega zdravljenja raka pljuč, molekularne biologije raka pljuč in imunoterapije praktično vsakodnevno prinašajo nove izzive v sistemske zdravljenju te, v prejšnjem stoletju, slabo obvladane bolezni. Preživetja obolelih za rakom pljuč, zlasti z NDRP, se temu primerno izboljšujejo. Natančno sistemska zdravljenje in njegovo prilagajanje spremembam molekularnih označevalcev raka pljuč, ki jih ugotavljamo s preiskovanjem cirkulirajoče tumorske DNK v bolnikovi krvi, pa prinaša velik izziv za tesno sodelovanje lečečega onkologa in patologa

pri uspešnem sistemske zdravljenju raka pljuč in tlakuje pot preciznemu zdravljenju raka.

Danes je prav rak pljuč tisti, ki zahteva skoraj vsakodnevno spremljanje novosti v sistemske zdravljenju tega raka in sprotno uvajanje teh novosti v vsakodnevno klinično prakso, če želimo, da se bodo preživetja slovenskih bolnikov z rakom pljuč izboljševala v enakem obsegu kot drugje v razvitem svetu. Slovenske smernice za celostno obravnavo bolnikov z rakom pljuč so bile v Sloveniji zadnjič objavljene leta 2006. Na enem mestu so bile objavljene smernice od diagnostike do zdravljenja. V pripravi so nove celostne smernice obravnave raka pljuč v Sloveniji, zahteva pa tako obsežno delo veliko časa in naporov. Hiter napredek na področju sistema zdravljenja raka pljuč pa terja čim prejšnjo objavo posodobljenih smernic sistema zdravljenja raka. Zato smernice sistema zdravljenja raka pljuč objavljamo vnaprej v Onkologiji. Glede na hiter napredek sistema zdravljenja raka pljuč pa jih bo pred ponovno objavo v okviru celostnih smernic zagotovo treba že posodobiti.

Nove smernice o sistemske zdravljenju so plod sodelovanja strokovnjakov treh ustanov, ki se ukvarjajo s sistemskim zdravljenjem raka pljuč v Sloveniji: Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetna klinika Golnik in Univerzitetni klinični center Maribor. Obsegajo priporočeno dopolnilno in sistemska zdravljenje razsejanega raka pljuč. Kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo lokalno napredovalega raka pljuč je predmet drugega dela celotnih smernic.

Smernice o sistemske zdravljenju so razdeljene v več poglavij, vsako od poglavij pa ima dva dela. V prvem delu je na kratko predstavljeno z dokazi podprto zdravljenje posameznega podtipa pljučnega raka, čemur sledi povzetek priporočil zdravljenja. Na koncu so predstavljeni algoritmi za hitrejšo in lažje odločanje. Priložena je še lestvica klinične učinkovitosti posameznega zdravljenja, prirejena po ESMO MCBS. Podrobne sheme sistema zdravljenja s priporočenimi odmerki in načinom aplikacije zdravil pa bodo predstavljene v celostnih smernicah.

SMERNICE SISTEMA ZDRAVLJENJA RAKA PLJUČ

1. Dopolnilno (adjuvantno/neoadjuvantno) sistemska zdravljenje

- Dopolnilna kemoterapija (KT) na osnovi platine zmanjša tveganje smrti, pri bolnikih z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) po radikalni operaciji ali po radikalni operaciji in obsevanju, za okoli 5 %. To so potrdile tako individualne, prospektivne randomizirane klinične raziskave (RKR), kot tudi dve zaporedni metaanalizi (1).
- Izsledki RKR in metaanaliz so potrdili značilno dobrobit adjuvantne kemoterapije pri bolnikih s prizadetimi bezgavkami in pri bolnikih s prvotnim tumorjem ≥ 4 cm, ne glede na starost bolnikov (do 75 let), PS (do 2) in patohistološki tip NDRP.
- Največ podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantne kemoterapije je na voljo za shemo cisplatin/vinorelbin. Pri adjuvantnem zdravljenju pa so bile preučevane tudi druge cisplatin vsebujoče kemoterapevtske sheme. Podanaliza velike prospektivne RKR je pokazala primerljivo učinkovitost shem s cisplatinom in docetakselom, cisplatinom in gemcitabinom ter cisplatinom in pemetreksedom (samo za neploščatocelični rak) v primerjavi s cisplatinom in vinorelbinom (2).
- Podatki o učinkovitosti in varnosti adjuvantne in neoadjuvantne kemoterapije v glavnem temeljijo na uporabi kemoterapije na osnovi cisplatina, medtem ko je za karboplatin zelo malo podatkov.

- Neoadjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina po podatkih metaanalize (3) prav tako zmanjša tveganje ponovitve bolezni pri bolnikih z operabilnim NDRP, in sicer za okoli 5 %.
- Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih z rakom pljuč (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itd.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije (4). Zato je treba tveganja in dobrobiti adjuvantne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati.
- Zaenkrat ni zanesljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantnega tarčnega zdravljenja ali adjuvantne imunoterapije pri raku pljuč. Zato se ta zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljajo, potekajo pa raziskave.
- Podatkov o učinkovitosti adjuvantne ali neoadjuvantne kemoterapije pri drobnoceličnem raku pljuč (DRP) ni. V primeru odkritja DRP v omejenem stadiju bolezni, se ta samo izjemoma zdravi z radikalno operacijo. Glede na agresivnost tega raka pa se po operaciji DRP vsekakor priporoča sistemska adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina.
- Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede OS v primerjavi s kombinacijo ciklofosfamid-epirubicin-vinkristin. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kakovostjo življenja (8).
- Kombinacija platine in irinotekana se pri belcih ni pokazala za superiorno, temveč enakovredno kombinaciji platine in etopozida, imata pa shemi različno toksičnost.
- Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne KT pri DRP. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljšata preživetje.
- Pri bolnikih, katerih bolezen napreduje že med zdravljenjem s KT prvega reda ali neposredno po zaključku KT prvega reda (< 6 tednov), je dobrobit KT drugega reda zelo majhna. Na zdravljenje z drugo linijo odgovori manj kot 20 % bolnikov, zato se KT drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča. Pri ostalih bolnikih je smiseln razmislek o KT drugega reda.
- Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan proti CAV (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih s PS 0-2, so pokazali enako učinkovitost, primerljiv odgovor na zdravljenje in primerljivo srednje preživetje med shemama, vendar manj sopojevov pri topotekanu (9). V ločeni raziskavi je bila tudi potrjena primerljiva učinkovitost topotekana per os ali parenteralno.

POVZETEK PRIPOROČIL

Dopolnilno (adjuvantno)/neoadjuvantno) sistemske zdravljenje

- Adjuvantna kemoterapija na osnovi cisplatina se priporoča pri bolnikih z NDRP stadija I (v primeru tumorja ≥ 4 cm), stadija II in IIIA po 7. klasifikaciji.
- Priporočajo se 4 ciklusi KT s cisplatinom, v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom ali docetakselom pri ploščatoceličnem raku ali pa tudi s pemetreksedom pri neploščatoceličnem raku.
- V primeru kontraindikacije za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju I in II NDRP se zdi boljše izbira adjuvantna kemoterapija, pri stadiju IIIA pa neoadjuvantna KT.
- Pred odločitvijo o kemoterapiji je treba pri vsakem posameznem bolniku skrbno pretehtati mogoče dobrobiti in tveganja dopolnilne kemoterapije.
- V primeru radikalne operacije primarnega tumorja se pri bolnikih z DRP priporoča po operaciji kemoterapija s platino in etopozidom.

2. Sistemske zdravljenje razsejanega drobnoceličnega raka pljuč

- Dve metaanalizi sta pokazali boljše celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine (z ali brez etopozida) v primerjavi s starejšimi shemami kemoterapije brez platine in/ali etopozida (5, 6).
- Rezultati metaanalize podatkov posameznih bolnikov, ki so bili vključeni v 4 randomizirane raziskave, niso pokazali razlike v učinkovitosti (PFS, OS) kemoterapije na osnovi cisplatina ali karboplatina. Različni so samo neželeni učinki. Cisplatin povzroča več nevrotoksičnosti in nefrotoksičnosti, medtem ko je karboplatin povezan z več mielotoksičnosti. Premalo je podatkov, da bi lahko z gotovostjo dejali, da sta cisplatin in karboplatin enakovredna pri vseh podskupinah bolnikov (omejena bolezen, mladi bolniki), zato je zanje standard cisplatin/etopozid (7).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemske zdravljenje razsejanega drobnoceličnega raka pljuč

- Bolnikom z razsejanim DRP se priporoča zdravljenje s 4 do 6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusi kemoterapije ali vzdrževalna KT se ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča shema ciklofosfamid/doksorubicin (epirubicin)/vinkristin, izjemoma sheme cisplatin/irinotekan, karboplatin/gemcitabin ali topotekan.
- V primeru napredovanja bolezni med kemoterapijo ali v obdobju do 6 tednov po zaključku KT prvega reda, se KT drugega reda ne priporoča.
- Kemoterapija drugega reda s shemo CAV ali s topotekanom per os ali i. v. se priporoča pri bolnikih, katerih odgovor na KT prvega reda je trajal vsaj 6 tednov po zaključni KT.
- Pri bolnikih z razsejanim DRP, katerih bolezen je napredovala po več kot 6 mesecih od zaključka KT prvega reda, se lahko ponovno uporabi KT na osnovi platine.

3. Sistemske zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč

3.1 Sistemske zdravljenje razsejanega EGFR, ALK in ROS1 negativnega NDRP

- Zdravljenje s KT na osnovi platine podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja pri bolnikih z razsejanim NDRP v dobri splošni kondiciji (PS 0-2). To so potrdile tako individualne raziskave kot tudi dve zaporedni metaanalizi (10). V skupini vseh bolnikov z NDRP je bila dokazana primerljiva učinkovitost več kombinacij platine s še enim citostatikom tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, paklitaksel) (11). To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je

pokazala dobro učinkovitost samo pri neploščatoceličnem raku pljuč (NPRP) (12).

- Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov je pokazala značilno boljše celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih s cisplatinom, v primerjavi s karboplatinom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinacijo platine in še enega citostatika tretje generacije (13).
- Prospektivna klinična raziskava je pokazala večji delež odgovorov in primerljiva preživetja ob manjši nevtoksičnosti in manjši potrebi po premedikaciji z glukokortikoidi ob zdravljenju z nabpaklitakselom/karboplatinom v primerjavi s paklitaksel/karboplatin shemo. Večja učinkovitost je bila ugotovljena predvsem pri ploščatoceličnem raku pljuč (PRP) (14).
- Pri bolnikih z napredovalim NDRP, pri katerih bolezni napreduje po prvi liniji KT, zdravljenje s KT druge linije vodi v boljša preživetja. Za enako učinkoviti sta se v RKR izkazali monokemoterapija s pemetreksedom ali docetakselom (15). Pomembno je vedeti, da je retrospektivna analiza potrdila učinkovitost pemetrekseda samo pri NPRP.
- Kombinirane sheme z več kot enim citostatikom v drugi liniji zdravljenja razsejanega NDRP po izsledku metanalize niso boljše od monokemoterapije (16).

3.1.1. Sistemsko zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega raka pljuč

- Velika prospektivna klinična raziskava (12) in tudi metaanaliza več raziskav sta pokazali večjo učinkovitost (značilno podaljšanje OS) kombinacije cisplatina s pemetreksedom v primerjavi s kombinacijami platine z gemcitabinom ali docetakselom pri bolnikih z razsejanim NPRP. Pomembno je vedeti, da je kombinacija s pemetreksedom v prospektivni RKR, ki je vključevala tudi bolnike s PRP, pri tem histološkem tipu vodila v slabša preživetja (12).
- Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji na osnovi platine je v dveh individualnih raziskavah (17), ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel, in v dveh metaanalizah (18) vodil v značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti. Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z NPRP in PS 0-1. Razlog je v večjem tveganju krvavitev pri bolnikih s PRP, ki so pogosteje centralno ležeči, z vraščanjem v večje žile.
- Pri bolnikih z razsejanim NPRP je velika prospektivna raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanja celokupnega preživetja pri bolnikih, ki so po doseženi klinični dobrobiti zdravljenja s 4 cikli KT cisplatinom/pemetreksed nadaljevali z vzdrževalnim zdravljenjem s samo pemetreksedom (19).
- Dodatek antiangiogenega zdravila, male molekule nintedaniba, k docetakselu je v veliki prospektivni RKR pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z razsejanim adenokarcinomom pljuč (20) ob samo nekoliko večji toksičnosti.
- Dodatek antiangiogenega zdravila proti VEGFR, usmerjenega monoklonalnega protitelesa ramucirumaba k docetakselu, je pri vseh bolnikih z razsejanim NDRP, ne glede na histologijo, pokazal značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob dokaj povečani toksičnosti in posledično skromni klinični dobrobiti (21).

- V drugi liniji zdravljenja se je pri napredovalim NPRP izkazala za visoko učinkovito in razmeroma malo toksično tudi imunoterapija, in sicer zaenkrat imunoterapija z dvema zaviralcema kontrolnih točk (check-point inhibitorji, CPI), nivolumabom in pembrolizumabom. Raziskava faze 3 z nivolumabom je pokazala značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z napredovalim NPRP (ne glede na PD-L1 izraženost), ki so prejeli nivolumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel (22). Raziskava faze 2/3 s pembrolizumabom, izvedena pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 $\geq 1\%$, je pokazala značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi z docetakselom (23). Obe raziskavi sta pokazali, da je ob zdravljenju s CPI manj hujših neželenih učinkov v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

3.1.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega ploščatoceličnega raka pljuč

- Izsledki randomizirane klinične raziskave so pokazali, da dodatek necitumumaba (proti EGFR usmerjeno protiteleso) k kemoterapiji cisplatin/gemcitabin v prvi liniji zdravljenja razsejanega PRP značilno podaljša celokupno preživetje v primerjavi s samo kemoterapijo (24). V retrospektivni analizi je bilo ugotovljeno, da imajo dobrobit od necitumumaba samo bolniki, ki jim z imunohistokemično metodo dokažemo izražanje EGFR na membrani rakavih celic.
- V drugi liniji zdravljenja je dodatek ramucirumaba k docetakselu značilno podaljšal celokupno preživetje glede na monokemoterapijo z docetakselom tudi bolnikom z razsejanim PRP, vendar je klinična dobrobit skromna (21).
- Imunoterapija s CPI se je izkazala za učinkovito tudi v drugi liniji zdravljenja PRP. Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 so pokazali izboljšanje odgovora na zdravljenje in značilno podaljšanje celokupnega preživetja z 41-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti pri vseh bolnikih, ki so imeli napredovanje bolezni po zdravljenju s platino, če so jih zdravili z nivolumabom, v primerjavi z docetakselom. Izražena PD-L1 ni vplivala na uspeh zdravljenja (25). Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 2/3 s pembrolizumabom, izvedene samo pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 $\geq 1\%$, so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih s pembrolizumabom, v primerjavi s tistimi, ki prejeli docetaksel (23).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK in ROS1 negativnega NDRP

- Bolnikom z razsejanim EGFR in ALK negativnim NDRP v dobrem stanju (PS 0-2) se priporoča KT na osnovi platine. Bolnikom s PRP se priporoča katerakoli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z NPRP ima prednost kemoterapija s platino in pemetreksedom. Pemetrekseda se pri PRP ne uporablja.
- Priporočeno je 4 do 6 ciklov kemoterapije. V primeru dosežene klinične dobrobiti se po 4 cikli platina/pemetreksed priporoča vzdrževalno zdravljenje s samo pemetreksedom.
- Ko ni kontraindikacije za cisplatin, se priporoča cisplatin. V primeru, da je cisplatin kontraindiciran, se ga lahko nadomesti s karboplatinom.

- Možna shema zdravljenja bolnikov z NDRP je tudi shema karboplatin/nabpaklitaksel, ki prihaja v poštev predvsem pri bolnikih z alergijo na paklitaksel in pri bolnikih, ki ne smejo prejeti večjih odmerkov glukokortikoidov.
- Pri bolnikih z NPRP in PS 0-1 se lahko v prvi liniji uporablja tudi zdravljenje s platina vsebujočo shemo, ki se ji doda bevacizumab.
- Dodatek necitumumaba k cisplatinu in gemcitabinu predstavlja možno zdravljenje pri bolnikih s PRP, ki imajo imunohistokemično dokazano izraženost EGFR.
- Bolnikom s PS 0-2 ob napredovanju bolezni ponudimo sistemsko zdravljenje druge linije.
- V drugi liniji zdravljenja lahko uporabimo ali samo docetaksel ali samo pemetreksed. Pemetreksed lahko uporabimo pri bolnikih z NPRP, ki niso že v prvi liniji prejeli pemetrekseda.
- Polikemoterapija se v drugi liniji zdravljenja NDRP ne priporoča.
- Dodatek nintedaniba k samo docetakselu se v drugi liniji zdravljenja priporoča pri vseh bolnikih z adenokarcinomom, ki nimajo kontraindikacij za antiangiogeno zdravljenje. Dodatek ramucirumaba k docetakselu se lahko uporabi pri bolnikih z NDRP v primeru, ko ne obstajajo kontraindikacije za ramucirumab.
- Zdravljenje z nivolumabom je prednostno pred zdravljenjem s samo docetakselom pri bolnikih s NDRP, ne glede na izraženost PD-L1. Za zdravljenjem z nivolumabom ni treba določiti izraženosti PD-L1.
- V drugi liniji zdravljenja se v primeru imunohistokemično dokazane izraženosti PD-L1 v tumorskih celicah (> 1%) priporoča pri NDRP imunoterapija s pembrolizumabom. Pembrolizumab se je izkazal za izredno učinkovitega predvsem pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1 v tumorskih celicah (> 50%) in ima pri teh bolnikih nesporno prednost pred docetakselom.

3.2 Sistemsko zdravljenje razsejanega EGF, ALK ali ROSI pozitivnega NDRP

- Pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja napredovalnega in razsejanega NDRP je nujno določiti status prediktivnih molekularnih označevalcev v vzorcu tumorskega tkiva (EGFR, ALK, ROSI). Za bolnike z NPRP se priporoča status določiti refleksno, to je brez posebnega naročanja preiskav s strani lečečega zdravnika ob postavitvi diagnoze in mora biti naveden v izvidu patohistološke preiskave. Za bolnike s PRP se določitev opravi na zahtevo lečečega onkologa, ob ustreznih kliničnih indikacijah, npr. pri nekadilcu (26).
- Zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi tirozin kinaznimi inhibitorji (EGFR TKI) gefitinibom, erlotinibom ali afatinibom se je v prvi liniji zdravljenja EGFR pozitivnih bolnikov izkazalo za značilno učinkovitejše od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine. To zdravljenje je v 7 velikih prospektivnih kliničnih raziskavah enoznačno vodilo v dvakrat višji delež odgovorov na zdravljenje in podvojitev srednjega PFS v primerjavi s KT na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kakovost življenja in srednja preživetja so bila od 20 do 35 mesecev. Razlik v srednjem preživetju med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94% bolnikov prejelo takoj po progresu na KT zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z EGFR TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS (27).

- Skupna analiza dveh raziskav afatiniba proti KT v prvi liniji zdravljenja je edina pokazala tudi značilno podaljšanje OS v prid EGFR TKI afatiniba, in sicer pri bolnikih z eno od dveh najpogostejših mutacij EGFR, delecije v eksonu 19 (28).
- Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvi liniji zdravljenja je v dveh kliničnih raziskavah faze 2 pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljšega PFS v primerjavi s samo erlotinibom (29, 30).
- Pri zdravljenju z EGFR TKI se razvije odpornost. Najpogostejši vzrok (okoli 60% bolnikov) je pojav rezistenčne mutacije EGFR, T790M, ki jo lahko dokažemo v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja ali zasevka ali v vzorcu bolnikove krvi (cirkulirajoča tumorska DNK). Pri bolnikih s prisotno mutacijo T790M se je za izjemno učinkovito izkazalo zdravljenje z za mutacijo specifičnim EGFR TKI, osimertinibom. Z osimertinibom je mogoče ponovno doseči odgovor pri okoli 60% bolnikov s srednjim časom do napredovanja bolezni okoli 9 mesecev (31). Osimertinib zelo dobro prehaja tudi skozi hemato-encefalno bariero in deluje na zasevke v CZS, ki so pogosto prisotni pri EGFR-pozitivnem NDRP.
- Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit prve (32) ali druge linije zdravljenja z ALK TKI krizotinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDRP. V raziskavi prve linije zdravljenja s krizotinibom proti KT na osnovi platine je na krizotinib odgovorilo kar 74% bolnikov. Tveganje napredovanja bolezni ali smrti je bilo ob zdravljenju s krizotinibom kar za 55% manjše v primerjavi s platino vsebujočo kemoterapijo (32).
- Ob zdravljenju z ALK TKI pride do napredovanja bolezni. Rezistenca se večinoma pojavi po približno letu dni in je posledica pojava novih mutacij ALK. Bolezen ostaja večinoma še vedno občutljiva na ALK TKI nove generacije.
- Dve raziskavi faze 1 sta pokazali visoko učinkovitost ALK TKI nove generacije ceritiniba. Pri bolnikih, katerih bolezen je napredovala ob zdravljenju s krizotinibom (33), je bilo okoli 60% odgovorov in ugotovljeno srednje preživetje brez progressa 6,9 meseca. Tudi raziskava faze 3 je potrdila prednost ceritiniba proti kemoterapiji pri bolnikih, predhodno zdravljenih s krizotinibom. Prednost ceritiniba in še drugih zdravil nove generacije ALK TKI, kot je alektinib, je tudi dober prehod teh zdravil preko hemato-encefalne bariere in visoka učinkovitost v CZS, kjer so pri ALK pozitivnih bolnikih zelo pogosti zasevki.
- Pri bolnikih z napredovanjem bolezni samo v CZS ali v nadledvični žlezi je smiselno, po podatkih prospektivne observacijske raziskave, tudi obsevanje zasevkov in nadaljevanje zdravljenja z istim EGFR TKI. Enako velja v primeru oligometastatskega progressa ob zdravljenju z inicialnim ALK TKI (34).
- Prospektivna klinična raziskava razširjene faze I in kohortna evropska raziskava sta, pri sicer redkih bolnikih z ROSI pozitivnim rakom pljuč, potrdili zelo veliko učinkovitost krizotiniba. Na zdravljenje je odgovorilo 72% oziroma 80% bolnikov. V prospektivni raziskavi je bil srednji čas do napredovanja bolezni kar 19 mesecev (35).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR, ALK ali ROSI pozitivnega NDRP

- Pri vseh bolnikih z EGFR pozitivnim, razsejanim NDRP se, ne glede na stanje zmogljivosti (PS) v prvem zdravljenju, priporoča zdravljenje z EGFR TKI (afatinibom, erlotinibom ali gefitinibom).

- V primeru, da EGFR-pozitivni bolnik iz nekega razloga v prvem zdravljenju vseeno prejme KT, se pri vseh bolnikih po zaključeni KT priporoča t. i. vzdrževalno zdravljenje z EGFR TKI.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na prvi EGFR TKI se priporoča odvzem krvi in določitev rezistenčne mutacije T790M v cDNK. V primeru, da je test negativen, se priporoča ponoven odvzem tumorskega tkiva za določitev mutacije T790.
- V primeru dokazane rezistenčne mutacije T790 se priporoča zdravljenje z osimertinibom, sicer pa kemoterapija na osnovi platine. Nadaljevanje zdravljenja z EGFR TKI in sočasna priključitev kemoterapije se ne priporoča.
- Pri vseh bolnikih z ALK-pozitivnim razsejanim NDRP se ne glede na PS v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom.
- V primeru, da ALK-pozitivni bolnik iz kateregakoli razloga v prvem zdravljenju prejme KT, se zdravljenje s krizotinibom priporoča v drugi liniji.
- Pri vseh bolnikih z napredovanjem bolezni ob zdravljenju s krizotinibom se priporoča zdravljenje s ceritinibom. V razvoju in tik pred uporabo so že druga proti ALK usmerjena zdravila nove generacije, kot je alektinib.
- Pri vseh bolnikih z ROS1 pozitivnim razsejanim NDRP se ne glede na PS v prvem zdravljenju priporoča zdravljenje s krizotinibom.
- V primeru oligometastatskega progressa (predvsem v ČŽS ali nadledvičnici) se lahko, ob progressu na prvo EGFR ali ALK usmerjeno zdravljenje, nadaljuje z enakim zdravljenjem in oligometastatsko lezijo obseva.

4. Sistemsko zdravljenje določenih skupin bolnikov z razsejanim rakom pljuč

4.1. Sistemsko zdravljenje starostnikov

- Številne raziskave so potrdile dobrobit zdravljenja z monokemoterapijo pri starostnikih z napredovalim NDRP v PS 0-2. Dve metaanalizi pa sta pokazali boljši odgovor na zdravljenje s kemoterapevtskim dvojčkom v primerjavi z monokemoterapijo, ena pa tudi boljše celokupno preživetje, in sicer v primeru zdravljenja s platino vsebujočimi shemami (36).
- Kemoterapija z dvojčkom je bolj toksična od monokemoterapije, prednjači febrilna nevtropenija in s sepo povezana smrt.
- Pri starostnikih se pred uvedbo sistema zdravljenja priporoča celovita geriatrična ocena, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, komorbidnosti, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, možne interakcije) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti) (37).
- Učinkovitost proti EGFR ali ALK TKI pri starostnikih je primerljiva učinkovitosti teh ?? zdravljenje pri mlajših.

4.2. Sistemsko zdravljenje bolnikov s PS ≥ 2

- Pri bolnikih s PS 2 je kemoterapija v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo v več individualnih raziskavah vodila v podaljšanje preživetja in izboljšano kakovost življenja. Metaanaliza je pokazala večji delež odgovorov in boljše preživetje pri

bolnikih, zdravljenih z dvojčkom na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo kljub pričakovani večji toksičnosti (38).

- Pri določenih bolnikih je slab PS posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji. Pri drugih pa zaradi pridruženih obolenj in kemoterapije lahko pričakujemo nadaljnje poslabšanje stanja.
- Podatkov o učinkovitosti in varnosti KT pri bolnikih v PS 3-4 ni na voljo. Tarčna zdravila pa se lahko varno uporabijo tudi pri bolnikih v PS >2 (39).

POVZETEK PRIPOROČIL

Sistemsko zdravljenje starostnikov in sistemsko zdravljenje bolnikov s PS ≥ 2

- Pri bolnikih starih starejših od 70 let s PS 0-2 in ustreznim delovanjem notranjih organov, brez pomembnih sočasnih internističnih obolenj, je priporočena kemoterapija z dvojčkom na osnovi platine. Bolnike, ki niso primerni za kemoterapevtski dvojček, zdravimo z monokemoterapijo.
- Pred dokončno odločitvijo o zdravljenju s kemoterapijo se pri starostnikih priporoča celovita geriatrična ocena.
- Pri izbranih bolnikih s PS 2 prihaja v poštev kemoterapevtski dvojček na osnovi platine, po možnosti s karboplatinom, pri ostalih pa monokemoterapija.
- Pri bolnikih s PS 3-4 se zdravljenje s kemoterapijo ne priporoča, medtem ko pri zdravljenju s tarčnimi zdravili ni omejitev glede na starost ali PS.
- Vedno pa je treba, tako pri starostnikih kot tudi pri bolnikih v slabem PS, zdravljenje s kemoterapijo zelo skrbno pretehtati, načrtovati in voditi.

5. Splošni principi sistema zdravljenja napredovalnega raka pljuč

- Prenehanje kajenja pri bolnikih z rakom pljuč lahko izboljša izhod zdravljenja. Kajenje lahko negativno vpliva na učinkovitost sistema zdravljenja (40).
- Paliativno zdravljenje samo ali dodano k specifični onkološki terapiji zmanjša simptome bolezni, izboljša kakovost življenja in izboljša celokupno preživetje bolnikov z razsejanim rakom pljuč (41).
- Izvajanje sistema zdravljenja s strani za to usposobljenega specialista izboljša izhode zdravljenja (42).

POVZETEK PRIPOROČIL

Splošni načini sistema zdravljenja raka pljuč

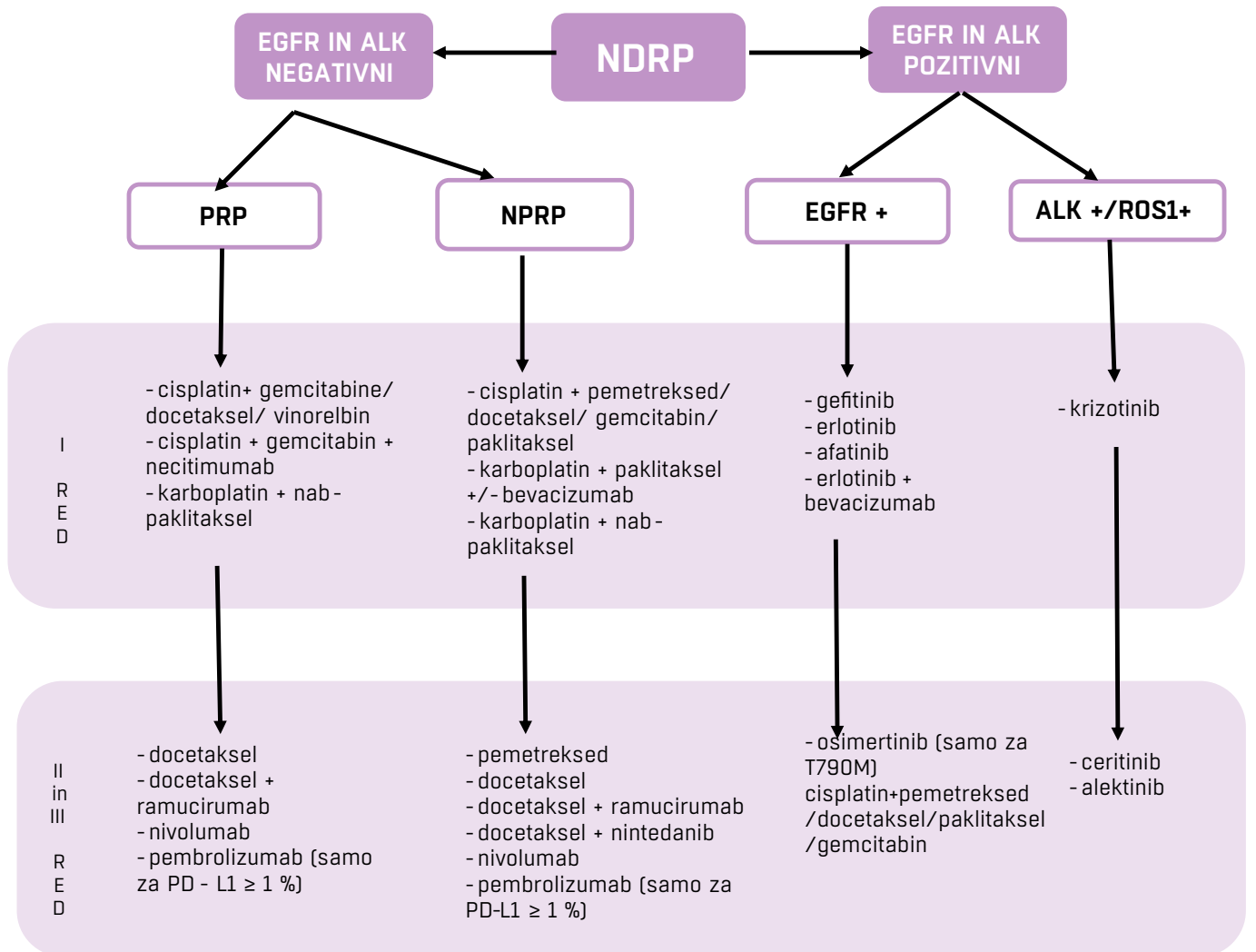
- Bolnikom se v kateremkoli stadiju raka pljuč priporoča prenehanje kajenja.
- Pri vseh bolnikih z razsejanim NDRP se, ne glede na specifično zdravljenje, priporoča t. i. zgodnja paliativna oskrba.
- Sistemsko zdravljenje izvaja samo specialist z izkazanim znanjem in izkušnjami na področju sistema zdravljenja raka. Priporočene sheme sistema zdravljenja so samo okvirni napotek za odmerke in kombinacije zdravil, vsak specialist osebno odgovarja za uporabljeno shemo.

6. Lestvica klinične učinkovitosti zdravljenj pri raku pljuč (prirejeno po ESMO - MCBS) (43, 44)

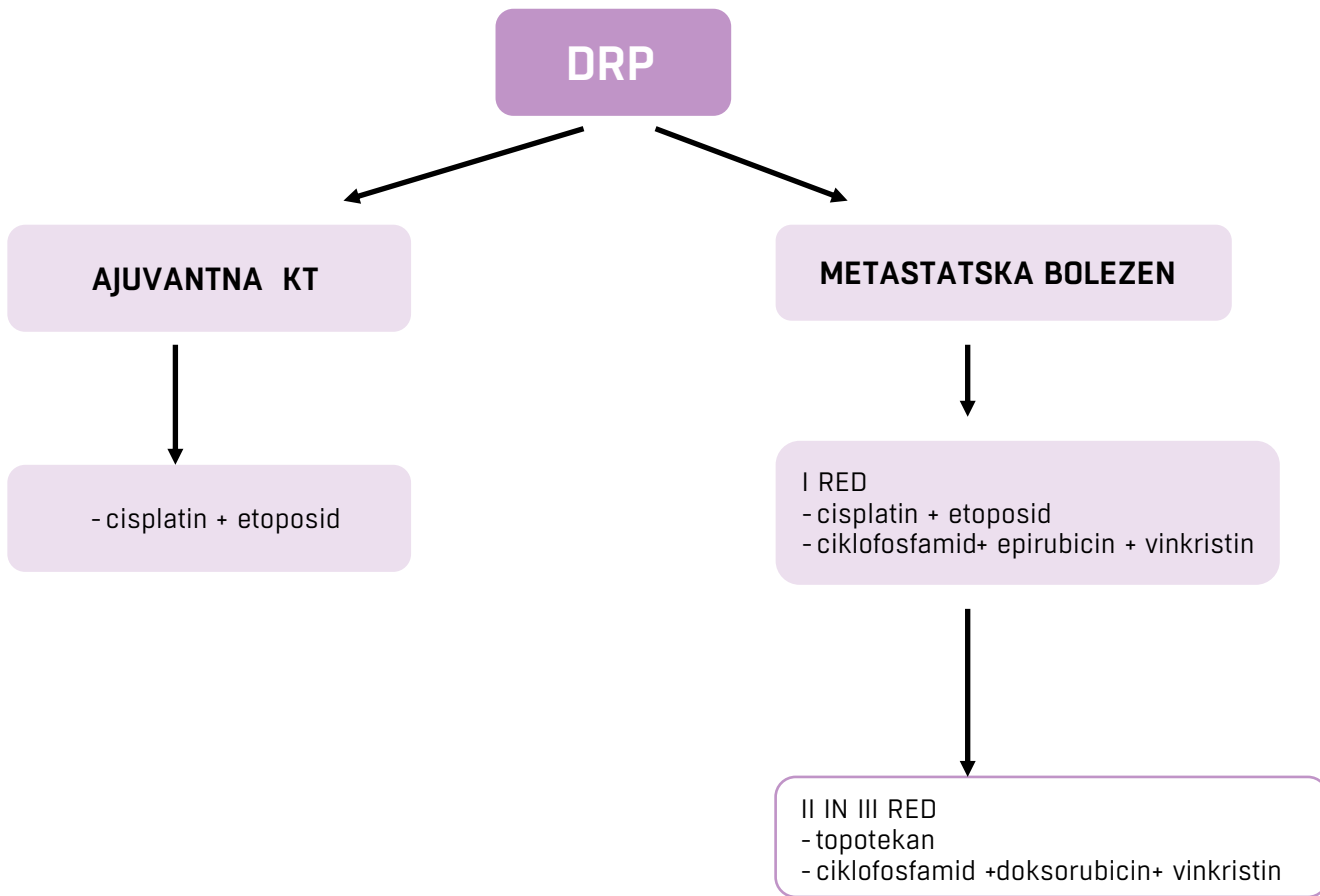
Schema zdravljenja	Raziskava	Kontrola	Dobrobit (meseči)	Stopnja po MCBS
pembrolizumab (PD-L1 nad 50 %)	KEYNOTE-010 (23)	docetaksel	OS 6,7 m	5
nivolumab	CheckMate 017 (25)	docetaksel	OS 3,2 m	5
nivolumab	CheckMate 057 (22)	docetaksel	OS 2,8 m	5
erlotinib	Optimal/CTONG0802 (27) Eurtac (27)	karboplatin-gemcitabin platina dvojček	PFS 8,5 m PFS 4,5 m	4 4
gefitinib	IPASS (27)	karboplatin-paklitaksel	PFS 3,3 m	4
afatinib	LuxLung 3 (27)	pemetreksed-cisplatin	PFS 4,2 m	4
krizotinib	PROFILE 1014 (32) PROFILE 1007 (45)	pemetreksed-cisplatin pemetreksed ali docetaksel	PFS 3,9 m PFS 4,7 m	4 4
pemetreksed-cisplatin	Scagliotti JCO 2008 (12)	gemcitabin-cisplatin	OS 1,4 m	4
paliativno zdravljenje-kemoterapija	Temel NEJM 2010 (41)	kemoterapija	OS 2,7 m	4
pembrolizumab (PD-L1nad 1 %)	KEYNOTE-010 (23)	docetaksel	OS 1,9 m	3
bevacizumab-erlotinib	J025567 (29,30)	erlotinib	PFS 6,3 m	2
bevacizumab-karboplatin-paklitaksel	Sandler NEJM 2006 (46)	karboplatin-paklitaksel	OS 2,0 m	2
nintedanib-docetaksel	LUME-Lung1 (20)	docetaksel	OS 2,0m	2
necitumumab-gemcitabin-cisplatin	SQUIRE (24)	gemcitabin-cisplatin	OS 1,6 m	1
ramucirumab-docetaksel	REVEL (21)	docetaksel	OS 1,4 m	1

*PFS - čas do napredovanja bolezni; °OS - celokupno preživetje

I. Algoritem sistemskega zdravljenja razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)
 PRP - ploščatocelični rak pljuč; NPRP - neploščatocelični rak pljuč



2. Algoritem sistemskega zdravljenja drobnoceličnega raka pljuč (DRP)



LITERATURA

1. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375 (9722): 1267–77.
2. Wakelle A, Eleanor Dahlberg S, M. Keller S et al. Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC- Outcomes based on chemotherapy subsets. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 8507): E1505.
3. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375 (9722): 1267–77.
4. Petrelli F, Barni S, Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol* 2013; 30 (3): 641.
5. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83 (1): 8–15.
6. Mascoux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30 (1): 23–36.
7. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1692–8.
8. Sundstrøm SI, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (24): 4665–72.
9. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (2): 658–67.
10. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (28): 4617–25.
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92–8.
12. 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 (21): 3543–51.
13. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (11): 847–57.
14. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (17): 2055–62.
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 (9): 1589–97.
16. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836–43.
17. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 (19): 2197–204.
18. Soria JC, Mauguen A, Reck M et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 20–30.
19. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (23): 2895–902.
20. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A 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, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (2): 143–55.
21. 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; 84 (9944): 665–73.
22. 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.
23. 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; 387 (10027): 1540–50.
24. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (7): 763.
25. 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): 123–135.

26. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Guideline from CAP, IASLC and AMP. *Arch Pathol Lab Med* 2013 doi:10.5858/arpa.2012-0720-OA.
27. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Exper Rev Anticancer Ther* 2014; 14 (10): 1189–203.
28. Yang JCH, Wu YL, Shuler 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; 16 (2): 141–151.
29. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1236–44.
30. Stahel R, Dafni U, Gautschi O et al. A phase II trial of erlotinib (E) and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with and without T790 M mutation. The Spanish Lung Cancer Group (SLCG) and the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) BELIEF trial. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl.6): abstr 3BA.
31. Mitsudomi T, Tsai CM, Sheperd FA et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (Suppl.2): S320.
32. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2167–77.
33. Kim DW, Mehra R, Tan DS et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 452–63.
34. Weickhardt aj, Scheier B, Burke JM et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (12): 1807–14.
35. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963–71.
36. Qi WX, Tang L, He AN et al. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (5): 477–485.
37. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14): 1824–31.
38. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95 (3): 306–17.
39. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27 (9): 1394–400.
40. Baser S, Shannon VR, Eapen GA et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130 (6): 1784–90.
41. Temel S, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733–42.
42. Čufer T. *Onkologija* 2000; 4(1): 31–4.
43. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1547–73.
44. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): 1–27.
45. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385–94.
46. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542–50.

ZAHVALE

Iskrena zahvala prim. Izidorju Kernu, dr. med., za sodelovanje pri oblikovanju uvodnih misli k smernicam in za kritičen pregled smernic.

Zahvaljujemo se tudi specializantkama internistične onkologije, Nežki Hribernik, dr. med., in Mariji Ivanovič, dr. med., za sodelovanje pri pripravi gradiva.