

# Novinky v liečbe nádorov pľúc v senu

**MUDr. Zuzana Pribulová**

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

**Karcinóm pľúc má najvyššiu úmrtnosť spomedzi všetkých druhov rakoviny vo väčšine rozvinutých krajín. Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) predstavuje približne 80 % karcinómov pľúc, z ktorých väčšina je v čase diagnózy pokročilá. V posledných rokoch so starnutím globálnej populácie narastá aj počet starších pacientov s rakovinou pľúc. V skutočnosti je približne 70 % a 37 % pacientov s novodiagnostikovaným karcinómom pľúc vo veku nad 65 a 75 rokov. Medzitým pacienti vo veku 75 rokov alebo starší tvoria iba 9 % účastníkov klinických štúdií. Vo všeobecnosti majú starší pacienti s malignitou tendenciou mať významnejšie komorbidity a sú krehkejší ako pacienti v mladšom veku. Preto je kľúčové vyvinúť optimálnejšiu liečebnú stratégiu pre túto populáciu.**

**Nedávny vývoj v terapiách NSCLC, ktoré sa špecificky zameriavajú na riadiace mutácie, zmenil štandard starostlivosti. Dôležité sú aj vplyv a úloha imunoterapie u starších pacientov s NSCLC.**

**Kľúčové slová:** imunoterapia, inhibítory kontrolných imunitných bodov, nemalobunkový karcinóm pľúc

## News in the treatment of lung tumors in the elderly

**Lung cancer has the highest mortality rate among all cancers in most developed countries. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 80% of lung cancers, most of which are advanced by the time of diagnosis. In recent years, with an aging global population, the number of elderly patients with lung cancer is also increasing. In fact, approximately 70% and 37% of patients newly diagnosed with lung cancer are over the age of 65 and 75 years, respectively. Meanwhile, patients aged 75 years or older comprise only 9% of clinical trial participants. Generally, elderly patients with cancer tend to have more significant comorbidities and are more frail than nonelderly patients. Therefore, it is crucial to develop a more optimum treatment strategy for this population.**

**Recent developments in NSCLC therapies that specifically target driver oncogenes, have changed the standard of care. Also, is important impact and role of immunotherapy in elderly patients with NSCLC.**

**Key words:** immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, non-small cell lung cancer

Onkológia (Bratisl.), 2023;18(6):407-414

## Úvod

Karcinóm pľúc je ochorenie starších pacientov a je vedúcou príčinou úmrtí spôsobených malignitou, najmä v USA a Európe. Podľa databázy SEER v Amerike (2015 – 2019) bol medián veku v čase diagnózy 71 rokov a vrchol incidencie je medzi 65 a 74 rokov (1, 2). Viac než 70 % pacientov má 65 rokov a viac, 36,3 % prípadov je diagnostikovaných v 75 rokoch, 47 % pacientov je vo veku  $\geq$  70 rokov a 14 % vo veku 80 a viac (3). Zároveň pacienti v senu sú zraniteľnejší so zníženou funkčnou rezervou orgánov, sú zaťažení polyfarmáciou alebo komorbiditami, čo vedie k vylúčeniu účasti v prospektívnych klinických štúdiách. Zároveň chronologický vek by nemal byť zamieňaný s biologickým vekom.

Posledných desať rokov sme svedkami progresívneho rozvoja v liečbe NSCLC, či už v oblasti cieľenej liečby alebo imunoterapie. Problémom však zostáva fakt, že pre danú populáciu sú limitované odporúčania, pretože dáta z klinických štúdií sú poddimenzované.

Na druhej strane musíme rozlišovať medzi chronologickým vekom a vekom biologickým, zohľadniť expektáciu života, vulnabilitu a fragilitu pacienta, komorbidity a komedikáciu. V danom článku sa budeme snažiť zamerať na danú populáciu, efektívnosť a toxicitu liečby v ére personalizovanej liečby NSCLC.

## Imunoterapia

Imunoterapia predstavuje zásadnú zmenu v liečbe nielen NSCLC, ale aj malobunkového karcinómu pľúc. Donedávna mala etablovanú pozíciu pri metastatickom ochorení, ako aj konsolidačnej liečbe po chemorádioterapii pri lokálne pokročilom inoperabilnom štádiu IIIB. V poslednom čase rezonujú štúdie zamerané na neoadjuvantnú a adjuvantnú imunoterapiu NSCLC, zároveň zostáva otázkou účinnosť a bezpečnosť u geriatrickej populácie. Taktiež je známe, že daná skupina pacientov je zastúpená minimálne v klinických štúdiách napriek vysokej prevalencii NSCLC nad 65 rokov. Mnohé metaanalýzy zamerané

na účinnosť imunoterapie u pacientov nad 75 rokov priniesli nižšiu efektívnosť v porovnaní s mladšími pacientami, čo sa pripisuje imunosenescencii, fenoménu, ktorý je spôsobený redukovanou aktivitou imunitného systému v staršom veku (4). Vzhľadom na fyzický stav starších pacientov nárast nežiaducich účinkov po operáciách a chemorádioterapii a negatívne vnímanie pacientov a ich rodín, že onkologická liečba ovplyvní kvalitu života (4) sa však niektorí pacienti aktívne neliečia.

## Adjuvantná imunoterapia

V adjuvantnom postavení NSCLC majú aktuálne dáta z klinických štúdií fázy III atezolizumab a pembrolizumab. Prvou významnou registračnou štúdiou v adjuvantnej liečbe je štúdia fázy III IMpower010 (5). Pacienti s kompletne resektovaným štádiom IB ( $\geq$  4 cm) – IIIA NSCLC po chirurgickej liečbe a 1 – 4 cyklov adjuvantnej chemoterapie boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie atezolizumabu voči najlepšej podpornej liečbe

(BSC). Atezolizumab sa podával každé tri týždne v dávke 1200 mg intravenózne, celkovo 16 cyklov. Primárnym cieľom štúdie bolo DFS v preddefinovaných skupinách pacientov podľa expresie PD-L1. Najväčší benefit sa pozoroval v skupine pacientov s PD-L1 expresiou 50 a viac percent. V danej skupine pacientov nebol dosiahnutý medián DFS pre atezolizumab v porovnaní s 37,2 mesiaca voči BSC, HR 0,43 (CI 0,26 – 0,71). Nebolo pozorované žiadne zlepšenie OS v prospech atezolizumabu v porovnaní s BSC v populáciách ITT alebo štádia II-IIIa a žiadny prínos pre OS sa nepozoroval pri atezolizumabe v populácii štádia II-IIIa PD-L1 TC < 1 %. Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali OS v populácii ITT štádia IB-IIIa a bezpečnosť u randomizovaných liečených pacientov. Prvá predbežná analýza OS s úmrtiami u 25 % pacientov zaradených do štúdie IMpower010 ukázala zlepšenie OS v prospech atezolizumabu oproti najlepšej podpornej starostlivosti (BSC) v štádiu II-IIIa resekovaného (NSCLC). Prínos OS s atezolizumabom oproti BSC bol najsilnejší v populácii štádia II-IIIa PD-L1 TC ≥ 50 %. Medián veku v celkovej populácii bol 62 rokov, pacienti 65 rokov tvorili 64 % v atezolizumabovom ramene a 60 % v placebovom ramene, 65 rokov bolo 36 % v atezolizumabovom ramene vs 40 % v placebovom ramene. Medzi pacientami v štádiu II-IIIa PD-L1 pozitívnym NSCLC, DFS (prežívanie bez choroby) favorizovalo atezolizumab v oboch vekových skupinách: HR 0,67 (0,46 – 0,96) pod 65 rokov a HR 0,76 (0,41 – 1,01) 45 (39,1) 65 rokov. Výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s atezolizumabom zostal nezmenený od predchádzajúcej analýzy, pričom 3/4 stupeň sa pozoroval u 10,7 % a 5. stupeň u 0,8 % pacientov.

Prebieha niekoľko ďalších klinických štúdií fázy III adjuvantných inhibítorov PD1/PD-L1 v resekabilnom štádiu IB-IIIa NSCLC vrátane skúmania PEARLS/KEYNOTE-091 pembrolizumabu oproti placebo (6), durvalumabu oproti placebo (štúdia BR-31), nivolumabu (štúdia ANVIL) a ALCHEMISTA -chemoterapie pembrolizumab plus platínový dublet oproti pembrolizumabu po chemoterapii oproti pozorovaniu po chemoterapii. Na rozdiel od IMpower010 je adjuvantná chemoterapia pred ICI po-

volená, ale nie je povinná v prvých troch štúdiách. Zaujímavosťou bolo v štúdiu KEYNOTE-091, že pembrolizumab neprekázal benefit v DFS u PD-L1 TPS 50 %. Približne 14 % pacientov však nedostávalo chemoterapiu a zdá sa, že absencia chemoterapie nezvýšilo účinnosť pembrolizumabu, čo môže naznačovať, že chemoterapia v tomto prostredí by mohla zohrávať úlohu pri prínose k prežitiu. Akokoľvek, v ITT populácii, nezávisle od PD-L1 expresie, DFS HR bolo 0,73 (95 % CI 0,56 – 0,96) pre pacientov pod 65 rokov a 0,84 (95 % CI 0,66 – 1,07) pre 65 rokov. Avšak žiadne dáta účinnosti alebo toxicity nie sú hodnotené v závislosti od veku (7, 8, 9).

### Imunoterapia pri lokálne pokročilom NSCLC

Konkomitantná chemorádioterapia (cCRT) predstavuje zlatý štandard pre liečbu neresekabilného lokálne pokročilého NSCLC u pacientov s dobrým výkonnostným stavom. Taktiež má lepšie výsledky než sekvenčná chemorádioterapia (sCRT) (10). Benefit cCRT bol potvrdený aj u pacientov starších než 70 rokov (10).

PACIFIC, klinická štúdia fázy III porovnávala porovnávala durvalumab ako konsolidačnú liečbu voči placebo u pacientov s klinickým štádiom III, lokálne pokročilým, neresekovateľným NSCLC, ktorí neprogredovali po konkomitantnej chemorádioterapii na báze platiny (11). V danej štúdiu durvalumab potvrdil predĺženie celkového prežívania a času do progresie (11, 12). Posledná exploratívna analýza bola publikovaná po 5 rokoch, kde mPFS bol 16,9 vs 5,6 mesiaca (HR 0,55, 95 % CI 0,45 – 0,68) s odhadovaným 5-ročným PFS 33,1 % vs 19 %, mOS bol 47,5 mesiaca vs 29,1 mesiaca s 28 % redukciami rizika smrti a odhadovaný 5-ročný pomer OS bol 42,9 % vs 33 %. Benefit v prežívaní bol bez ohľadu na vek (13).

Metaanalýza real-world data (RWD) zahŕňala 13 štúdií s 1 885 pacientmi. V 9 štúdiách (69 %) bol medián veku nad 65 rokov a zároveň bola veľká proporcia pacientov s PS ECOG 2. Poolovaná 12-mesačná analýza OS bolo 90 % a 12-mesačné PFS 62 %, čo bolo o niečo vyššie ako v PACIFIC štúdiu. Štúdie s vyšším vekom ako 65 rokov za-

znamenal vyšší výskyt pneumonitídy než u pacientov pod 65 rokov (44 % vs 15 %) (14, 15).

### Neoadjuvantná imunoterapia

V neoadjuvantnom sete bola skúmaná účinnosť a bezpečnosť imunoterapie samotnej (PD-1/PD-L1 inhibítory), pričom potvrdila výsledky v dosiahnutí hlavnej patologickej odpovede (MPR) s dosiahnutím 45 % a kompletnej patologickej odpovede (pCR) približne 7 – 15 % s manažovateľným profilom toxicity. Pridanie chemoterapie k imunoterapii prinieslo ešte lepšie výsledky v MPR a pCR (16, 17).

Klinická štúdia fázy III Check-Mate 816 etablovala nivolumab s chemoterapiou na báze platiny (3 cykly) u pacientov s resekovateľným NSCLC, štádia IB. Kombinácia sa porovnávala proti samotnej chemoterapii. Následne do 6 týždňov od posledného podania liečby absolvovali radikálny chirurgický zákrok. Následná adjuvantná chemoterapia a/alebo rádioterapia nebola mandatórna. Ko-primárne koncové ciele boli prežívanie bez udalosti (EFS) a pCR. Po minimálnom sledovaní 21 mesiacov bolo EFS 31,6 mesiaca v prospech nivolumabu s chemoterapiou vs 20,8 mesiaca pre samotnú chemoterapiu. Percento pCR bolo 24 % vs 2,2 % pre samotnú chemoterapiu. Kombinovaná liečba bola tolerovaná dobre. Incidencia irAE bola nízka, najmä G1 a G2. U pacientov pod 65 rokov nebol dosiahnutý medián EFS (31,6 – NR) s HR 0,57 (0,35 – 0,93), u pacientov ≥ 65 rokov bol EFS 30,2 mesiaca (23,4 – NR) s HR 0,70 (0,45 – 1,08) (18). AEGEAN je štúdia fázy III, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, skúmajúca benefit durvalumabu s chemoterapiou s následným pokračovaním durvalumabu v adjuvantnom sete po resekcii NSCLC II-III štádia, do ktorej boli zahrnutí aj starší pacienti s ECOG 0-1. Samotná imunoterapia potvrdila vyššie percento pCR oproti placebo, prináša nižšie percentá pCR (17,2 % vs. 4,3 %), avšak daná štúdia potvrdila benefit perioperačného durvalumabu s neoadjuvantnou chemoterapiou u pacientov s resekovateľným NSCLC s významne vyšším prežitím bez príhody a patologickej úplnou odpoveďou ako samotná neoadjuvantná chemoterapia (19).

## Prvá línia imunoterapie pri NSCLC

Prospektívne štúdie so zameraním imunoterapie u starších pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC sú limitované. V prvej línii potvrdili benefit v prežívaní u pacientov nad 65 rokov pembrolizumab, atezolizumab a cemiplimab v porovnaní s chemoterapiou na báze platiny. Poolovaná analýza štúdií KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 a KEYNOTE-042 skúmala bezpečnosť a účinnosť pembrolizumabu v staršej populácii (nad 75 rokov) v porovnaní s chemoterapiou (20). Všetci pacienti boli ECOG 0-1, bez symptomatických mozgových metastáz alebo leptomeningeálneho postihnutia. Pembrolizumab zlepšil prežívanie nezávisle od veku a PD-L1 TPS a HR 0,97 (95 %, CI, 0,58 – 1,62) medzi pacientami s vekom 75 – 84 rokov (21). Daný prínos bol najmä v populácii s TPS  $\geq 50$  % v 1. línii. Toxicita G3-4 irAE bola u starších pacientov 9,4 % v porovnaní s 6,8 % u mladších pacientov (22).

Atezolizumab potvrdil lepšiu účinnosť u populácie s PD-L1  $\geq 1$ % na TC alebo IC v celkovej populácii a u pacientov starších než 65 – 74 rokov (HR 0,63) s redukciami rizika smrti u pacientov starších než 74 rokov o 21 %. Akokoľvek, update analýza celkového prežívania potvrdila benefit u pacientov s 65 – 74 rokov, avšak u pacientov nad 75 rokov už nie (HR 1,03, 95 % CI 0,31 – 3,48) (23).

Štúdia IPSOS je prvou štúdiou fázy III dizajnovaná na porovnanie prvolíniovej imunoterapie (atezolizumab) voči monoterapii chemoterapiou u fragilnej populácie, pacientov nevhodných na režim na báze platiny pre zlý PS (ECOG  $\geq 2$ ) alebo vyšší vek ( $\geq 70$  rokov) (24). Benefit v prežívaní v prospech atezolizumabu bol pozorovaný u pacientov pod 70 rokov (HR 0,75, 95 % CI 0,49 – 0,94) a v skupine 71 – 79 rokov (HR 0,68, 95 % CI 0,49 – 0,94), avšak nie u pacientov nad 80 rokov (HR 0,97, 95 % CI 0,66 – 1,44). IPSOS je prvá randomizovaná štúdia, ktorá preukázala zlepšenie OS atezolizumabom v nepriaznivej prognostickej skupine pacientov. Nezávisle od histológie PD-L1 stavu a ECOG bez nových nežiaducich účinkov pri zachovanej kvalite života (24).

V prípade kombinovanej liečby pridanie pembrolizumabu k chemo-

terapii potvrdilo benefit v prežívaní bez závislosti od veku (KEYNOTE-189 a KEYNOTE-407) (25).

Cemiplimab v kombinácii s chemoterapiou preukázal menej prídavný benefit v prežívaní u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientami (26).

## Imunoterapia v druhej a ďalšej línii liečby

V druholíniovom sete máme dáta s nivolumabom, pembrolizumabom a atezolizumabom. Od 1. 12. 2023 je kategorizovaný atezolizumab pre druhú a vyššiu líniu lokálne pokročilého a metastatického NSCLC. Registračnou štúdiou pre atezolizumab bola štúdia fázy III OAK. Atezolizumab potvrdil benefit v prežívaní v porovnaní s docetaxelom nezávisle od PD-L1 v ITT populácii aj u pacientov 65 rokov. Dlhoroční responderi vo veku 65 rokov (viac ako 4 roky) mali 7 % zastúpenie v štúdiu POPLAR a 6 % v štúdiu OAK v porovnaní s docetaxelom 4 % pre obe štúdie. Podobné zastúpenie je vo všetkých liečebných ramenách štúdií POPLAR a OAK (27, 28). Neboli pozorované žiadne nové nežiaduce účinky v danej vekovej populácii. Nivolumab taktiež potvrdil benefit v druhej línii liečby v porovnaní s docetaxelom, avšak bez prínosu v populácii 75 rokov so skvamóznou histológiou, menej evidentné to bolo pri neskvamóznej histológii. Akokoľvek, aj keď poolovaná analýza štúdií CheckMate 057 a CheckMate 017 potvrdila benefit v prežívaní u pacientov po 5 rokoch nad 65 rokov (HR 0,71), tento benefit sa už nepozoroval u ľudí 75 a viac rokov (HR 1,19) (29).

Pembrolizumab u pacientov s TPS1 % taktiež potvrdil benefit v prežívaní voči docetaxelu u pacientov 65 rokov (HR 0,80, 95 % CI 0,60 – 1,01).

## Prvá línia imunoterapia + chemoterapia

Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou potvrdil predĺžené prežívanie v dvoch štúdiách fázy 3. V klinickej štúdiu KEYNOTE-189 boli zaradení pacienti s neskvamóznou histológiou NSCLC bez aktivačných mutácií EGFR a ALK, ktorí dostali 4 cykly chemoterapie na báze platiny s pemetrexedom v kombinácii s pembrolizumabom (celkovo 35 cyklov). Komparátorom bola štandardná chemo-

terapia s udržiavacou liečbou pemetrexedom. V štúdiu KEYNOTE-407 boli zaradení pacienti so skvamóznou histológiou liečení karboplatinou v kombinácii s nabpaklitaxelom/paklitaxelom v kombinácii s pemetrolizumabom. Obe štúdie potvrdili benefit v OS a PFS nezávisle od veku, avšak neboli reportované dáta o bezpečnosti u populácie nad 65 rokov (30, 31).

EMPOWER-Lung 3 je klinická štúdia, ktorá potvrdila benefit cemiplimabu v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny bez ohľadu PD-L1 expresie alebo histológie. Taktiež bol pozorovaný benefit v prežívaní, avšak o niečo menej výrazný u pacientov 65 rokov, OS HR 0,88 vs 0,57 u pacientov pod 65 rokov (32).

V štúdiu IMpower131 pridanie atezolizumabu ku karboplatine v kombinácii s nabpaklitaxelom predĺžilo PFS (primárny cieľ) u pacientov so skvamóznym NSCLC, ale nie OS. Atezolizumab v kombinácii s karboplatinou, paklitaxelom a bevacizumabom bol skúmaný v štúdiu IMpower 150 fázy 3, avšak v danej štúdiu starší pacienti boli poddimenzovaní, pacienti vo veku 65 – 74 boli 37,2 % a vo veku 75 – 84 rokov tvorilo iba 8,2 % a nad 85 rokov iba 0,8 %. Taktiež daná štúdia potvrdila pokles benefitu v OS v korelácii s vekom: HR 0,72 (95 %, CI, 0,54 – 0,97) medzi pacientami vo veku 65 – 74 rokov a HR 0,97 (95 %, CI, 0,58 – 1,62) vo veku 75 – 84 rokov (33, 34).

## Kombinovaná imunoterapia (PD-1-PD-L1 os + CTLA4)

Ďalšou liečebnou stratégiou je duálna blokáda zameraná na PD-1-PD-L1 os a cytotoxický T lymfocytový proteín 4 (CTLA-4). K dispozícii máme dáta z dvoch rozličných štúdií CheckMate 227 a CheckMate 9LA s pozitívnym prínosom v prvej línii liečby NSCLC. V klinickej štúdiu CheckMate 227 kombinácia nivolumabu s ipilimumabom vyústila do predĺženého celkového prežívania v porovnaní so samotnou chemoterapiou a nivolumabom.

Štúdia potvrdila benefit v prežívaní u pacientov s PD-L1 expresiou s  $\geq 1$  % liečených s nivolumabom plus ipilimumabom (N + I) s mediánom OS 17,1 mesiaca v porovnaní 14,9 mesiaca pre chemoterapiu a 2-ročné OS bolo 40 % vs 32,8 % (HR 0,79, 97,72 % CI 0,65 – 0,96; p = 0,007). Poolovaná analýza 1 255 pacientov, kde



medián veku bol 65 rokov, z toho pacienti vo veku 75 a viac boli zastúpení v 14 %. Pacienti 75- a viacroční, ktorí museli ukončiť liečbu pre TRAEs, mali takisto benefit v OS podobný ako v celkovej populácii. Incidencia nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou (TRAE) G3 a G4 sa vyskytla u častejšie u starších pacientov v porovnaní s mladšími (44 % vs 34 %). Pacientom vo veku 75 rokov a viac, ktorí mali ukončenú liečbu pre nežiaduce účinky, nivolumab s ipilimumabom priniesol rovnako benefit v prežívaní v porovnaní s celkovou populáciou (34).

Ďalšou štúdiou fázy III bola CheckMate 9LA, ktorá potvrdila hypotézu, že prídanie limitovaného počtu cyklov chemoterapie (dva cykly) k nivolumabu s ipilimumabom by mohla zvýšiť kontrolu ochorenia dosiahnutím dlhotrvacieho celkového prežívania pozorované v iných štúdiách s danou kombináciou. V danej štúdii bolo randomizovaných 790 pacientov bez riadiacej mutácie do dvoch ramien, pričom v prvom ramene bola kombinácia nivolumab plus ipilimumab s dvoma cyklami chemoterapie, kontrolným ramenom boli pacienti, ktorí dostali štyri cykly chemoterapie. Participanti neboli selektovaní podľa PD-L1 expresie, stratifikovaní boli podľa PD-L1 expresie, pohlavia a histológie, pričom 30 % malo skvamóznu histológiu a 40 % bolo PD-L1 negatívnych. Po ročnom sledovaní sa štatisticky významne potvrdila superiorita v prežívaní kombinácie nivolumabu s ipilimumabom s prídanim dvoch cyklov chemoterapie v prvej línii liečby u neselektovaných pacientov s pokročilým NSCLC s PD-L1 expresiou. Nivolumab/ipilimumab s chemoterapiou mal medián celkového prežívania 14,1 mesiaca vs 10,7 mesiaca pre samotnú chemoterapiu, po prídatoom sledovaní 4 mesiacov bol mOS 15,6 mesiaca vs 10,9 mesiaca, jednoročné OS 63 % vs 47 %. Benefit v prežívaní sa pozoroval nezávisle od PD-L1 expresie a bol podobný v oboch skupinách. V danej štúdii pacienti nad 75 rokov nemali benefit v prežívaní na rozdiel od mladších pacientov (35, 36).

### Cielená liečba u starších pacientov s NSCLC

V posledných rokoch zaznamenávame dramatický posun v liečbe NSCLC vďaka molekulovo-genetickej analýze

nádorového tkaniva a objaveniu genomických alterácií, ktoré následne vedú k cielej liečbe. Doteraz sme mali k dispozícii tyrozínkinázové inhibítory pre EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK a ROS1 prestavbu, aktuálne vieme zacieliť aj na BRAF, MET, RET, HER2, KRAS<sup>G12C</sup>, NTRK alebo NRG1. Problémom zostáva fakt, že tak ako aj v iných štúdiách, tak aj pri daných preparátoch boli poddimenzovaní starší pacienti v porovnaní s mladšími (37).

### EGFR alterácie

EGFR aktivačné mutácie sú zastúpené asi v 10 – 15 % kaukazskej populácii. Štúdia, ktorá skúmala 80-ročných pacientov, zistila podobné zastúpenie ako u mladších pacientov s NSCLC s EGFR mutáciou (38). Doteraz sme mali k dispozícii v liečbe EGFR mutovaného NSCLC erlotinib, gefitinib ako prvogeneračné, afatinib a dakotinib (u nás nedostupný) ako druhogeneračné. Predchádzajúce prospektívne a retropektívne štúdie potvrdili účinnosť a bezpečnosť u starších pacientov prvo- a druhogeneračných EGFR-TKI v prvej línii EGFR mutovaného NSCLC s manažovateľnou toxicitou. (39, 40, 41, 42). Osimertinib ako zástupca tretej generácie potvrdil účinnosť pri T790 mutovanom NSCLC a taktiež v prvej línii NSCLC u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR a oproti predchádzajúcim preparátom najmä účinnosť v CNS (43). Poslednou indikáciou osimertinibu je adjuvantná liečba po kompletnej resekcii nádoru NSCLC štádia IB-IIIa, ktorých nádory vykazujú delécie exónu 19 alebo substitučné mutácie exónu 21 (L858R) EGFR na podklade štúdie fázy III ADAURA (Európska lieková agentúra – EMA 22. apríla 2021). Primárna analýza prežívania bez choroby (DFS) potvrdila významný benefit pre osimertinib v porovnaní s placebom. Pri EGFR -mutovanom IB-IIIa štádiu po kompletnej resekcii tumoru DFS bolo HR 0,20 ([99,12 % CI, 0,14 – 0,30]; P = .001). Aktualizovaná analýza po dvoch rokoch potvrdila pretrvávajúci DFS benefit pre osimertinib v celej populácii, ktorý bol konzistentný naprieč preddefinovaných skupín včítane pacientov, ktorí nedostali adjuvantnú chemoterapiu a taktiež bez

ohľadu na vek (nad 65 rokov tvorilo 302 pacientov vs 380 pod 65 rokov, HR 0,33 (0,23 – 0,48) (44). Čo sa týka bezpečnostných dát, retrospektívne a prospektívne dáta (≥ 65 rokov) priniesli medián celkového prežívania (OS) pri osimertinibe 80 mg/denne v rozmedzí od 19,4 do 38,6 mesiaca. Objektívne odpovede varujú od 56,5 % do 61 %, medián PFS od 6,4 mesiaca do 17,7 mesiaca (45) bez významného rozdielu v PFS a OS medzi mladšími a staršími pacientami. Celkovo na podklade retrospektívnych, ako aj prospektívnych dát EGFR TKI prinášajú podobné výsledky v ORR, PFS a OS v porovnaní s mladšími pacientami (aj u starších ako 75 rokov). V roku 2021 bola publikovaná retrospektívna multicentrická štúdia japonských autorov, kde sa zamerali na bezpečnosť osimertinibu nad 75 rokov u nepredliečených pacientov s EGFR mutovaným NSCLC. Analýza hodnotila 132 pacientov, pričom 1-ročné PFS bolo 65,8 %, medián PFS 19,4 mesiaca, ORR 75,2 % a DCR 92,9 %, pričom tieto dáta boli porovnateľné s dátami zo štúdie FLAURA, kde osimertinib potvrdil 1-ročné PFS cca 70 % a mPFS 18,9 mesiaca. Redukcia dávky, ktorá bola u 40,9 pacientov, sa nepremietla do zníženej účinnosti. Frekvencia pneumonitíd bola 17,4 % a medián OS pacientov, u ktorých sa vyvinula pneumonitída, bol 15,8 mesiaca (46).

Amivantanab je monoklonálna plne humánna bišpecifická protilátka EGFR-MET schválená u pacientov s NSCLC s EGFR inzerciou v exóne 20, po chemoterapii na báze platiny na základe štúdie CHRYSALIS fázy I. Bolo dosiahnutých 40 % ORR s mPFS 8,3 mesiaca. Najčastejšou toxicitou stupňa 3-4 boli hypokaliémia (5 %), raš (4 %), pľúcne embólie (4 %), hnačky (4 %) a neutropénia (4 %). Nemáme žiadne dáta o špecifických nežiaducich účinkoch u starších pacientov (47). Štúdia PAPILLON demonštruje účinnosť kombinácie amivantamabu s chemoterapiou prvej línii. V štúdii PAPILLON bolo 308 pacientov s predtým neliečeným pokročilým štádiom NSCLC s inzerciou v exóne 20 EGFR randomizovaných do dvoch ramien (1 : 1), buď dostávali karboplatinu-pemetrexed s amivantamabom alebo bez neho. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS). Prídanie

amivantamabu k chemoterapii takmer zdvojnásobilo medián trvania PFS (11,4 mesiaca oproti 6,7 mesiaca so samotnou chemoterapiou) a 18-mesačného PFS (31 % oproti 3 %; HR 0,40; 95 % IS 0,30 – 0,53;  $P < 0,001$ ). Miera objektívnej odpovede bola 73 % oproti 47 %. Okrem toho predbežná analýza celkového prežívania (OS) s 33 % zrelosťou údajov odhalila trend uprednostňujúci chemoterapiu amivantamabom (2-ročné OS 72 % oproti 54 %; HR 0,67, 95 % IS 0,42 – 1,09;  $P = 0,11$ ) (48).

### ALK TKI

ALK prestavba sa deteguje asi v 3 – 5 % pacientov s NSCLC. Ide o skôr mladších pacientov s mediánom veku v čase diagnózy 55 rokov, nefajčiarov spojené s vysokým rizikom vzniku mozgových metastáz (cca 50 – 60 % v čase dg). Krizotinib (prvogeneračný), ceritinib, alektinib, brigatinib (druhgeneračné) a lorlatinib (tretogeneračný) sa používajú v liečbe pokročilého NSCLC s ALK prestavbou. Podskupinovými analýzami štúdií bola potvrdená účinnosť ALK TKI u starších pacientov nad 65 rokov v ORR, PFS a OS, pričom výsledky boli obdobné ako u mladších pacientov. Nutné je však poznamenať, že málo štúdií malo zadefinované podskupiny starších pacientov. Alektinib bol účinnejší v porovnaní s krizotinibom v prvej aj druhej línii liečby, ceritinib bol účinnejší v porovnaní s chemoterapiou bez ohľadu na vek (49). Lorlatinib v štúdií CROWN signifikantne predžil PFS pri ALK-pozitívnom NSCLC oproti krizotinibu, kde hazard ratio pre progresiu ochorenia alebo smrti bolo 0,28. Medián veku pacientov v lorlatinibovom ramene bol 61 rokov, čo potvrdzuje, že ALK prestavba je ochorením mladších pacientov (50).

Tohtoročné ESMO prinieslo dáta alektinibu pri kompletne resekovanom ALK-pozitívnom nemalobunkovom karcinóme pľúc. V danej štúdií bolo 21 % pacientov  $\geq 65$  rokov. Podľa predbežnej analýzy štúdie ALINA bola adjuvantná cieľená liečba alektinibom spojená s významným prínosom DFS v porovnaní s chemoterapiou na báze platiny, pričom priaznivé výsledky pre alektinib boli pozorované v populácii v štádiu II–IIIa ( $n = 231$ ; [HR] 0,24; 95 % [CI] 0,13 – 0,45;  $P < 0,0001$ ) a pre ITT populáciu (štádium

IB–IIIa) ( $n = 257$ ; HR 0,24; 95 % CI 0,13 – 0,43;  $P < 0,0001$ ) (LBA2). Medián sledovania bol 27,8 – 27,9 mesiaca v oboch populáciách. Dvojročné miery DFS s alektinibom a chemoterapiou boli 93,8 % oproti 63,0 % v populácii štádia II – IIIa a 93,6 % oproti 63,7 % v populácii ITT. Nežiaduce udalosti 3. – 4. stupňa (AE) boli hlásené u 30 % pacientov užívajúcich alektinib a 31 % pacientov užívajúcich chemoterapiu. V žiadnom liečebnom ramene sa nevykytli žiadne AE 5. stupňa. Celkovo malo 13 % pacientov užívajúcich alektinib závažné AE v porovnaní s 8 % užívajúcimi chemoterapiu, ale miera závažných AE súvisiacich s liečbou a AE vedúcich k ukončeniu liečby bola nižšia pri alektinibe (2 % a 5 %) v porovnaní s chemoterapiou (7 % a 13 %).

Alektinib tiež viedol ku klinicky významnému prínosu pre CNS-DFS v porovnaní s chemoterapiou v ITT populácii (HR 0,22; 95 % CI 0,08 – 0,58), keďže vieme, že pacienti s ALK-pozitívnym NSCLC majú významné riziko vzniku mozgových metastáz. Napriek prezentovaným pozitívnym výsledkom sú údaje o celkovom prežívaní stále nezrelé a na posúdenie vplyvu alektinibu na prognózu sú potrebné dlhodobé údaje. Stále však nepoznáme biomarkery, nevieme, ktorí pacienti budú profitovať viac či menej z liečby, či je účinok alektinibu homogénny naprieč fúznym variantom (51).

### ROS 1 prestavba

ROS1 prestavba je vzácna, vyskytuje sa približne 1 % pri NSCLC. Taktiež ako ALK prestavba sa vyskytuje u mladších pacientov. V súčasnosti sú predstavitelmi pri lokálne pokročilých NSCLC krizotinib a entrektinib. Retrospektívnymi ani prospektívnymi štúdiami nebol pozorovaný rozdiel v účinnosti v závislosti od veku. Krizotinib preukázal účinnosť v multicentrickej jednoramenej štúdií s 50 pacientami pri metastatickom ROS pozitívnom NSCLC s dosiahnutím ORR 72 %, mPFS 19,2 mesiaca, pričom medián veku bol 53 rokov. Nežiaduce účinky boli pozorované približne 10 %, z toho 94 % bolo stupňa 1 a 2 (52). Ďalším zástupcom je entrektinib, ktorý u nepredliečených pacientov potvrdil ORR 77 %, mPFS 19 mesiacov s mediánom veku 53 rokov. Nežiaduce účinky boli častejšie

u starších pacientov. Ďalším skúmaným preparátom, ktorý preukázal účinnosť, je lorlatinib. Daný preparát zatiaľ nie je schválený v danej indikácii (54).

### BRAF mutácie

Mutácie v exóne 11 a 15 BRAF génu reprezentujú ďalšiu skupinu onkogénnych driver mutácií v zastúpení cca 3 % NSCLC, primárne pri adenokarcinóme, žien a fajčiarov. Aktívna mutácia BRAFV600E je najčastejšia (50 % prípadov). Na rozdiel od ALK a ROS-1 jej výskyt je vo vyššom veku (55). V súčasnosti je indikovaný BRAF inhibitor dabrafenib v kombinácii s MEK inhibítorom trametinibom v prvej línii BRAFV600 mutovaného pokročilého NSCLC. U predliečených pacientov kombinácia prináša 63,2 % ORR a mPFS 8,6 mesiaca. Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby bolo u 12 % a k redukcii dávky u 35 % pacientov. U nepredliečených pacientov ORR bolo 64 % a mPFS 10,9 mesiaca. Z retrospektívnych dát pri malígnom melanóme (159 pacientov) nebol pozorovaný rozdiel AE medzi pacientami pod alebo nad 75 rokov, keďže nie sú dáta o bezpečnosti u starších pacientov pri NSCLC (56).

### MET alterácie

Najčastejšou onkogénnou alteráciou je skipping mutácia v exóne 14 (3 % NSCLC), ktorá je charakteristická pre vyšší vek s mediánom 72,5 roku. V súčasnosti Európskou liekovou agentúrou nie je schválená prvolíniová cieľená liečba, na rozdiel od FDA, kde je schválený v prvej línii kapmatinib a tepotinib. Pre oba lieky chýbajú dáta so zameraním na vek. V štúdií GEOMETRY fázy 2 u 69 MET exon 14 pozitívnych predliečených pacientov liečených kapmatinibom s mediánom veku 71 rokov (55 %  $> 65$  rokov), bol ORR 41 % (95 % CI 29 % – 53 %) a 68 % (95 % CI 48 % – 84 %) u 28 nepredliečených pacientov. Medián trvania odpovede (mDoR) bol 9,7 mesiaca (95 % CI 5,6 – 13,0 mesiacov) a 12,6 mesiaca (95 % CI 5,5 mesiaca – NR). V štúdií VISION bolo zaradených 152 pacientov s MET exon 14 mutáciou s mediánom veku 74 rokov, ktorí dostávali tepotinib a ORR bolo 45 % (95 % CI 37 % – 53 %) s mDoR 11,1 mesiaca (95 % CI 8,4 – 18,5 mesiaca) a mPFS 8,9 mesiaca (95 % CI 8,2 – 11,2

mesiaca). Aktuálne sú oba preparáty odporúčané EMA po zlyhaní chemoterapie na báze platiny alebo imunoterapie. Kapmatinib sa môže podávať pacientom s vysokou amplifikáciou MET ( $\geq 10$  GCN) po predchádzajúcej liečbe imunoterapiou a/alebo ChT na báze platiny, ale nie je schválený EMA ani FDA (57).

### RET prestavba

Prestavba RET génu je najčastejšie zastúpená u nefajčiarov a adenokarcinómov s výskytom 1 – 2 % všetkých NSCLC. Medián veku pacientov je 61 rokov a približne 24 % všetkých pacientov je 70 rokov. Selperkatinib je RET kinázový inhibítor, ktorý bol hodnotený v štúdiu LIBRETTO-001 fázy I-II u pacientov s NSCLC s preskupením RET, pričom ORR bola 64 % (95 % CI 54 % – 73 %) u 105 pacientov predliečených platinou a 85 % (95 % CI 70 % – 94 %) u 39 pacientov bez predchádzajúcej liečby. Medián DoR bol 17,5 mesiaca u predliečených a NR u pacientov bez predchádzajúcej liečby. Pralsetinib, ďalší selektívny inhibítor RET, bol hodnotený v štúdiu ARROW, ORR bolo 59 % (95 % CI 50 % – 67 %) u 136 pacientov predliečených platinou a 72 % (95 % CI 60 % – 82 %) u 75 neliečených pacientov, mDoR bol NR u pacientov bez predchádzajúcej liečby a 22,3 mesiaca u predliečených pacientov. Dôležité je, že obe látky sú spojené s vysokou mierou intrakraniálnej odpovede (58).

### KRAS<sup>G12C</sup> mutácie

KRAS je najčastejšie mutovaný onkogén v NSCLC v zastúpení cca 15 – 26 % a KRAS<sup>G12C</sup> je najčastejšia mutácia (44 % všetkých KRAS mutácií). Častejšie sú pri adenokarcinómoch, fajčiarov, západnej populácii a starších pacientov. Špecifický inhibítor KRAS<sup>G12C</sup> sotorasib v štúdiu CodeBreak200 (N 1/4 345) fázy III u pacientov predliečených platinou a ICI potvrdil účinnosť a superioritu oproti docetaxelu, mPFS bol 5,6 oproti 4,5 mesiaca (HR 0,66; 95 % CI 0,51 – 0,86, P 1/4 0,002). Nebol preukázaný žiadny rozdiel v mOS, ale primárnym cieľom nebol OS. NÚ stupňa 3 súvisiace s liečbou sa vyskytli menej často v ramene sotorasibu (33,1 % oproti 40,4 %). Sotorasib sa preto odporúča na liečbu NSCLC s mutáciou KRAS<sup>G12C</sup>, pri ktorej zlyhala predchádzajúca

liečba. Medián veku bol 63,5 roku, nežiaduce účinky G3-4 boli u 20,6 % pacientov, u 9 % bola liečba ukončená a 34 % malo liečbu prerušenú. Z údajov FDA 46 % z 357 pacientov, ktorí dostávali sotorasib, malo 65 rokov a 10 % 75 rokov. Vek pacienta neovplyvňoval bezpečnosť a účinnosť liečby (59). Adagrasib, ktorý je schválený FDA, ale nie EMA, je ďalším inhibítorom KRAS<sup>G12C</sup>. V registračnej skupine fázy II bola ORR 43 % (95 % CI 33,5 % až 52,6 %) u 112 hodnotiteľných pacientov. mDoR bola 8,5 mesiaca (95 % CI 6,2 – 13,8 mesiaca) a mPFS bola 6,5 mesiaca (95 % CI 4,7 – 8,4 mesiaca) (60).

### NTRK prestavba

NTRK fúzie (NTRK1, NTRK2 a NTRK3) reprezentujú vzácne malignity vyskytujúce sa pri viacerých malignitách. Pri NSCLC je výskyt (< 1 %) bez ohľadu na histológiu, pohlavie alebo vek. Aktuálne sú schválené EMA larotrekatinib a entrekatinib. Entrekatinib je selektívny TRK inhibítor, ktorý potvrdil účinnosť pri malignitách s NTRK prestavbou u 159 pacientov poolovanou analýzou. Medián veku bol 43 rokov, 19 % bolo nad 65 rokov a 8 % pacientov malo NSCLC. ORR pre entrekatinib medzi 22 pacientmi s NSCLC (celkovo 121 pacientov) zaradenými do troch prebiehajúcich štúdií fázy I-II bola 64 % s mPFS 14,9 mesiaca a mDoR 19,9 mesiaca. Súhrnné výsledky z dvoch štúdií hodnotiacich larotrekatinib hlásili ORR 73 % (95 % CI 45 % – 92 %) pre pacientov s NSCLC (n 1/4 20, 15 hodnotiteľných). mDOR, mPFS a mOS boli 33,9 mesiaca (95 % CI 5,6 – 33,9 mesiaca), 35,4 mesiaca (95 % CI 5,3 – 35,4 mesiaca) a 40,7 mesiaca (95 % CI 17,2 mesiaca – NR) v uvedenom poradí (61).

### HER2 mutácie v exóne 20

Niekoľko pan-HER TKI vrátane afatinibu, dakomitinibu a neratinibu bolo študovaných v malých štúdiách fázy II s neuspokojivými výsledkami, hoci niektoré genotypy si zachovali citlivosť. Pozitotinib viedol k ORR 28 % (95 % CI 19 % – 38 %), mPFS 5,5 mesiaca (95 % CI 3,9 – 5,8 mesiaca) a mDoR 5,1 mesiaca (95 % CI 4,2 – 5,5 mesiaca) v štúdiu fázy II zahŕňajúcej predliečených pacientov s HER2-mutovaným NSCLC (n 1/4 90). Konjugáty protilátka-liečivo namierené

proti HER2 priniesli pozitívnejšie výsledky. Trastuzumab emtansín sa hodnotil v štúdiu zahrňajúcej 18 predliečených pacientov s mutáciou HER2, pričom ORR bola 44 % (95 % CI 22 % – 69 %). Trastuzumab deruxtekan sa hodnotil v štúdiu DESTINY LUNG01, do ktorej bolo zaradených 91 pacientov s predliečeným NSCLC s mutáciou HER2, ORR bola 55 % (95 % IS 44 % až 65 %) a mDoR bola 9,3 mesiaca (95 % IS 5,7 – 14,7 mesiaca). Znepokojujúce jeILD súvisiace s liečbou, ktoré sa vyskytlo u 26 % pacientov a malo za následok smrť dvoch pacientov (62). Trastuzumab deruxtekan (schválený FDA), ak je dostupný, možno odporučiť pacientom po predchádzajúcej liečbe prvej línie, ale nie je schválený EMA.

### Záver

Imunoterapia predstavuje veľký pokrok v liečbe NSCLC vzhľadom na jej účinnosť oproti štandardnej chemoterapii a zlepšenej kvalite života (QoL). Tento aspekt robí z ICI zaujímavú voľbu aj na liečbu starších pacientov, stále však zostávajú pochybnosti o účinnosti a bezpečnosti najmä u pacientov nad 75 rokov. Štúdia IPSOS je prvou štúdiou fázy III zameranou najmä na staršiu populáciu pacientov s horším výkonnostným stavom a nevhodných pre chemoterapiu na báze platiny, ktorá potvrdila benefit atezolizumabu v prvej línii v prežívaní do 79 rokov, avšak už nie u pacientov 80 a viac rokov. Používanie ICI by však nemalo odrádzať liečiť starších pacientov, keďže sa potvrdila účinnosť aj u osôb starších ako 65 rokov. Treba však venovať osobitnú pozornosť u veľmi starších pacientov vzhľadom na pravdepodobné zníženie účinnosti liečby a tendenciu k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií, najmä z kombinácie anti-PD1 a anti-CTLA4. Predbežné hodnotenie staršieho pacienta s nástrojmi, ako je napríklad G8, by sa mali zabezpečiť skríningy pacientov, ktorí môžu potrebovať CGA, vyhnúť sa zbytočnej toxicite u krehkých starších pacientov. Polyfarmácia je prognostický faktor, je vhodné zvážiť u starších pacientov s pokročilým NSCLC, ktorí sú kandidátmi na liečbu ICI, vzhľadom na potenciálnu toxicitu určitých liekov, ako sú antibiotiká a kortikosteroidy.



Pri onkogenne podmienenom NSCLC má cielená liečba svoje miesto a na základe mnohých dát sa zdá bezpečná a účinná bez ohľadu na vek. Treba brať do úvahy limitované zastúpenie starších pacientov v klinických štúdiách. Na druhej strane, v ére precíznej medicíny má populácia nad 65 rokov dominantné postavenie pri NSCLC. Ďalšou nutnosťou do budúcnosti budú klinické štúdie zohľadňujúce geriatrické hodnotenie a kvalitu života u danej populácie.

*Autorka vyhlasuje, že nemá potenciálny konflikt záujmov.*

## Literatúra

- National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program – Lung and bronchus cancer – Cancer stat facts. Dostupné na: <<https://seer.cancer.gov/statfa/cts/html/lungb.html>>. Accessed April 4, 2021.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394-424.
- Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(35):5570-5577.
- Ferrara R, Mezquita L, Auclin E, et al. Immunosensescence and Immunecheckpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Does Age Really Matter? *Cancer Treat. Rev.* 2017;60:60-68.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant Atezolizumab after Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower010): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-1357.
- O'Brien M, Paz Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus Placebo as Adjuvant Therapy for Completely Resected Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): An Interim Analysis of a Randomised, Triple-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet. Oncol.* 2022;23(10):1274-1286.
- Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2021;16(10):1718-1732.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, PD-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-1830.
- Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Elderly Patients with PD-L1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 Studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-195.
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(13):2181-2190.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(20):1919-1929.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(24):2342-2350.
- Spigel DR, Fajr-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(12):1301-1311.
- Desilets A, Blanc Durand F, Lau S, et al. Durvalumab Therapy Following Chemoradiation Compared with a Historical Cohort Treated with Chemoradiation Alone in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Multicentre Study. *Eur. J. Cancer.* 2021;142:83-91.
- Wang Y, Zhang T, Huang Y, et al. Real-World Safety and Efficacy of Consolidation Durvalumab After Chemoradiation Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2022;112(5):1154-1164.
- Provenzio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Nivolumab in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM): An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Lancet. Oncol.* 2020;21(11):1413-1422.
- Shu CA, Gainor JF, Awad MM, et al. Neoadjuvant Atezolizumab and Chemotherapy in Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Lancet. Oncol.* 2020;21(6):786-795.
- Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(21):1973-1985.
- Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III Non-Small-Cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin. Lung Cancer.* 2022;23(3):e247-e251.
- Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Elderly Patients with PD-L1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 Studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-195.
- Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2021;16(11):1909-1924.
- Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Elderly Patients with PD-L1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 Studies. *Lung Cancer.* 2019;135:188-195.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N.Engl. J. Med.* 2020;383(14):1328-1339.
- Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, et al. LBA11 IPSOS: Results from a Phase III Study of First-Line (1L) Atezolizumab (Atezo) vs Single-Agent Chemotherapy (Chemo) in Patients (Pts) with NSCLC Not Eligible for a Platinum-Containing Regimen. *Ann. Oncol.* 2022;33:S1418-S1419.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(22):2078-2092.
- Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Controlled, Double-Blind Phase 3 Trial. *Nat. Med.* 2022;28(11):2374-2380.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus Docetaxel for Patients with Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer (POPLAR): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837-1846.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. 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):255-265.
- 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):1627-1639.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(21):2040-2051.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(22):2078-2092.
- Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized, Controlled, Double-Blind Phase 3 Trial. *Nat. Med.* 2022;28(11):2374-2380.
- Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J. Thorac. Oncol.* 2020;15(8):1351-1360.
- Socinski MA, Rittmeyer A, Shapovalov D, et al. IMpower131: Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) Analysis of a Randomised Phase III Study of Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel or Nab-Paclitaxel vs Carboplatin + Nab-Paclitaxel in 1L Advanced Squamous NSCLC. *Ann. Oncol.* 2018;29:viii750-viii751.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(21):2020-2031.
- Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-Line Nivolumab plus Ipilimumab with Two Cycles of Chemotherapy versus Chemotherapy Alone (Four Cycles) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 9LA 2-Year Update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
- Tufman A, Kahnert K, Duell T, et al. Frequency and clinical relevance of EGFR mutations and EML4-ALK translocations in octogenarians with non-small cell lung cancer. *Oncotargets Ther.* 2017;10:5179-5186.
- Fumagalli C, Catania C, Ranghiero A, et al. Molecular profile of advanced non-small cell lung cancers in octogenarians: The door to precision medicine in elderly patients. *J. Clin. Med.* 2019;8(1):112.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for 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(3):239-46.
- Asami K, Koizumi T, Hirai K, et al. Gefitinib as first-line treatment in elderly epidermal growth factor receptor-mutated patients with advanced lung adenocarcinoma: result of a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Clin. Lung Cancer.* 2011 Nov;12(6):387-92.
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1877-83.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
- Herbst RS, Wu IL, John T. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830-1840.
- Furuta H, Uemura T, Yoshida T, et al. Efficacy and safety data of osimertinib in elderly patients with NSCLC who harbor the EGFR T790M mutation after failure of initial EGFR-TKI treatment. *Anticancer Res.* 2018;38(9):5231-5237.
- Gaku Y, Asahina H, Honjo O, et al. First-line osimertinib in elderly patients with epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small cell lung cancer: a retrospective multicenter study (HOT2002). *Scientific Reports.* 2021;11(1):23140.
- Park, Keunchil, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase

- I study. *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(30):3391-3402. Lung and Bronchus Cancer-Cancer Stat Facts. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (accessed on 9 January 2023).
48. Zhou C, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441> (2023)
49. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer HHS public access. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
50. Shaw Alice T, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020;383(21):2018-2029.
51. Solomon BJ, et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, 2023;34:S1295-S1296.
52. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1 – rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
53. 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. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):261-70.
54. Frost N, Christopoulos P, Kauffmann-Guerrero D, et al. Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835920980558.
55. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10089):29-39.
56. Ianchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16.
57. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944-57.
58. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-24.
59. Amgen. Lumikras (sotorasib). [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). Accessed June 27, 2021.
60. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS G12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207-17.
61. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9. Lilly. Vitrakvy (larotrectinib). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf). Accessed May 14, 2021.
62. Smit Egbert F, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. 2020;(9504-9504).

**MUDr. Zuzana Pribulová**

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra  
 Špitálska 6, 949 01 Nitra  
 pribulovaz@gmail.com

