

Liečba nemalobunkového karcinómu pľúc u starších pacientov

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Karcinóm pľúc je globálne vedúcou príčinou úmrtí na nádorové ochorenia. Väčšina prípadov je diagnostikovaná u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Na Slovensku je diagnostikovaných 54 % nových prípadov karcinómu pľúc u pacientov vo veku ≥ 65 rokov a približne 40 % vo veku ≥ 70 rokov. V roku 2014 publikoval panel expertov vytvorený EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a ISGO (International Society for Geriatric Oncology) odporúčania na liečbu starších pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. V tomto článku je uvedený krátky prehľad týchto odporúčaní, spolu s pohľadom na nové údaje, publikované od roku 2014.

Kľúčové slová: starší pacienti, nemalobunkový karcinóm pľúc, liečba

Treatment of non-small-cell lung cancer in elderly patients

Lung cancer is globally the leading cause of cancer-related deaths. Majority of lung cancer cases is diagnosed in elderly patients, aged ≥ 65 years. In Slovakia, 54% of new lung cancer cases are diagnosed in patients aged ≥ 65 years, and about 40% in patients aged ≥ 70 years. An experts panel created by EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) and ISGO (International Society for Geriatric Oncology) published in 2014 updated recommendations for treatment of elderly patients with non-small-cell lung cancer. The brief overview of these recommendations, including a view of the new data published since 2014, is given in this article.

Key words: elderly patients, non-small-cell lung cancer, treatment

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(3): 165–168

Úvod

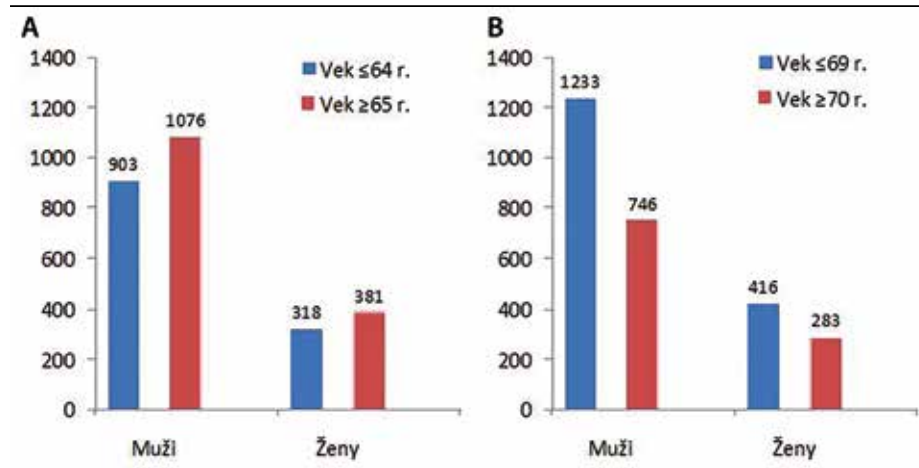
Karcinóm pľúc je globálne najčastejšie nádorové ochorenie. Podľa odhadov IARC (International Agency for Research on Cancer), agentúry WHO, bolo v roku 2012 diagnostikovaných 1,8 milióna nových prípadov (1). Súčasne je karcinóm pľúc globálne najčastejšou príčinou úmrtí na nádorové ochorenia – v roku 2012 ich bolo 1,59 milióna, 19,4 % zo všetkých nádorových úmrtí. Najčastejšie je ochorenie diagnostikované u starších pacientov, vo veku 65 – 70 rokov. Podľa údajov SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) National Cancer Institute USA, je medián veku, v ktorom je diagnostikovaný karcinóm pľúc, 70 rokov a najviac, 32,9 %, je diagnostikovaných vo veku 65 – 74 rokov (2). Na Slovensku, podľa posledných dostupných údajov z Onkologického registra NCZI, bolo v roku 2010 zistených 1 979 prípadov karcinómu pľúc u mužov (hrubá incidencia 75,0) a 699 u žien (hrubá incidencia 25,0) (3). Väčšina ochorení (54 % u mužov a aj u žien) bola zistená u starších pacientov – vo veku 65 rokov a viac. Vo veku 70 rokov a viac bolo diagnostikovaných približne 40 % ochorení (obrázok 1).

Starnutie populácie súvisí so stúpajúcim počtom nádorových ochorení a tento trend bude, či už v USA alebo v Európe vrátane Slovenska, pokračovať. Pozornosť venovaná

Obrázok 1. Počet novozistených karcinómov pľúc v SR u mladších a starších pacientov. Podľa údajov z Národného onkologického registra (3)

A – vo veku ≤ 64 a ≥ 65 rokov

B – vo veku ≤ 69 a ≥ 70 rokov



problematike nádorových ochorení u starších pacientov preto stúpa. V roku 2014 experti EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a ISGO (International Society for Geriatric Oncology) publikovali spoločné odporúčania manažmentu starších pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) – najčastejším typom karcinómu pľúc (4). Cieľom tejto práce je podať prehľad odporúčaných liečebných možností doplnený o niektoré aktuálne publikácie zaoberajúce sa problematikou liečby NSCLC u starších pacientov.

Včasné štádiá ochorenia

Čo sa týka resekovateľných nádorov, zhrnutie odporúčaní EORTC/ISGO je, že chirurgická liečba pri NSCLC by nemala byť vylúčená iba na základe chronologického veku pacienta (4). Možné je zvážiť aj limitovanú resekciu bez mediastinálnej lymfadenektómie, dobrou možnosťou je VATS (resekcia pomocou videoasistovanej torakoskopie), pneumonektómia je vo všeobecnosti u geriatrických pacientov výkonom, ktorému je potrebné sa vyhnúť. Pre starších pacientov, ktorí majú resekovateľný nádor (T1-2, N0), ale sú inoperabilní z medicínskych dôvodov, je

odporúčaná stereotaktická rádioterapia (SBRT – stereotactic body radiation therapy), ktorá má podobné výsledky ako chirurgická liečba a je preferovaná oproti štandardnej rádioterapii (4). Podrobnejšie prehľady o SBRT boli publikované aj v časopise Onkológia (5, 6). Nedávno bola publikovaná medzinárodná retrospektívna analýza výsledkov SBRT u pacientov vo veku < 70, 70 – 79 a ≥ 80 rokov (medián veku 75 rokov) pri včasnom karcinóme pľúc. Potvrdila SBRT ako bezpečnú liečebnú možnosť aj u pacientov vo veku ≥ 80 rokov s výsledkami podobnými tým, ktoré docieľuje SBRT u pacientov vo veku do 70 rokov (7). Prežitie dvoch rokov bolo 73,6 % u pacientov vo veku do 70 rokov, 67,2 % vo veku 70 – 79 rokov a 63,3 % vo veku ≥ 80 rokov (7).

Adjuvantná chemoterapia

Adjuvantná chemoterapia prináša benefit aj u starších pacientov, a preto by sa mala vždy zvážiť. Populácia vo veku ≥ 80 rokov však nebola dostatočne skúmaná a tu je potrebné robiť rozhodnutia veľmi opatrne (4). V roku 2016 americkí autori publikovali prehľadový článok s analýzami výsledkov adjuvantnej chemoterapie v databázach SEER (8). Medzi najzaujímavejšie výsledky tu patrí potvrdenie významu adjuvantnej chemoterapie u starších pacientov (vek ≥ 65 rokov, štádium nádoru II – IIIA, n = 3 342). Prežitie 5 rokov bolo 35 % vs 27 % pri použití vs nepoužití adjuvantnej chemoterapie. Ďalším veľmi zaujímavým výsledkom bola efektivita adjuvantnej chemoterapie u starších pacientov so štádiom IB (tumor s priemerom 4 cm a viac). Dve analýzy viedli k rozporným výsledkom, ale vo väčšej (n = 2 999) bol výsledok v prospech adjuvantnej chemoterapie oproti samotnej resekcii (zlepšenie celkového prežitia: HR: 0,82, 95 % CI: 0,68 – 0,99), v menšej (n = 389) nebol preukázaný. Analýzy potvrdili aj trend náhrady cisplatiny karboplatinou v skupine starších pacientov (8).

Lokálne pokročilé ochorenie

Základné odporúčanie EORTC/ISGO je, že chemo-rádioterapia (CHT-RT, sekvenčná alebo konkomitantná) sa môže zvážiť ako možnosť aj u starších pacientov, aj keď sa má použiť iba u vybraných jednotlivcov. Rozhodnutie o liečbe musí vziať do úvahy očakávanú dĺžku života pacienta, komorbiditu, funkčné obmedzenia a pacientove preferencie (4). Kľúčovým indikátorom pre možnosť tejto modalita je všeobecná limitácia pre chemoterapiu u geriatrických pacientov a PS (performance status, výkonnostný stav). Novšia metaanalýza bola zameraná na porovnanie

CHT-RT vs samotná RT u starších pacientov (≥ 70 rokov) pri štádiu III NSCLC. Celkové prežitie bolo zlepšené kombinovanou liečbou (HR: 0,66, 95 % CI: 0,53 – 0,82) a podobne bolo zlepšené aj prežitie bez progresie ochorenia (HR: 0,67, 95 % CI: 0,53 – 0,85). Pri sledovaní toxicity CHT-RT vs RT bola pri CHT-RT preukazne zvýšená iba hematologická toxicita. Podľa autorov CHT-RT zlepšuje prežitie, je tolerovaná aj staršími pacientmi v dobrom celkovom stave a je štandardným postupom liečby v tejto skupine pacientov (9).

Metastatické ochorenie

Otázke liečby metastatického ochorenia venovali odporúčania EORTC/ISGO najväčšiu pozornosť. Navyše, pri metastatickom NSCLC boli zaznamenané viaceré významné pokroky v systémovej liečbe v rokoch 2014 – 2017, t. j. po publikácii odporúčaní.

Chemoterapia je overenou možnosťou aj v liečbe starších pacientov, či už vo veku 65 rokov a viac alebo až 75 rokov a viac. Jej historický vývoj u starších pacientov bol publikovaný aj v časopise Onkológia (10). Vo všeobecnosti sú nežiaduce účinky chemoterapie vo vyššom veku častejšie ako u mladších pacientov, čo môže byť príčinou „podliečenia“ v klinickej praxi. Použitie kombinovanej chemoterapie na báze karboplatiny je vhodné u starších pacientov, ktorí sú vo veľmi dobrom celkovom stave. Pre ostatných je v úvahe monoterapia (vinorelbín, gemcitabín, taxány). Pre pacientov vo veku 80 rokov a viac však nebolo možné urobiť špecifické odporúčania vzhľadom na nedostatočné údaje v tejto skupine (4). Logické je aj rozdelenie pacientov, u ktorých je chemoterapia zvažovaná, na primárnu skupinu (možná kombinovaná chemoterapia), sekundárnu skupinu (možná iba monoterapia) a terciárnu skupinu (možná iba symptomatická liečba).

Inhibícia angiogenézy bevacizumabom pridaným k chemoterapii sa môže zvážiť aj u starších pacientov, toxicita liečby je však o niečo vyššia a nie je celkom jasný efekt na celkové prežitie. Preto by sa mala liečba starších pacientov starostlivo posúdiť (4). V čase prípravy usmernení EORTC/ISGO neboli okrem bevacizumabu iné inhibítory angiogenézy pri karcinóme pľúc dostupné. Aktuálne je registrovaný (aj) v EÚ nintedanib a ramucirumab. Nintedanib je dostupný aj v SR. V kľúčovej štúdii s nintedanibom LUME-Lung 1 porovnávajúcej docetaxel + nintedanib oproti samotnému docetaxelu v 2. línii liečby pokročilého NSCLC, participovalo približne 30 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov (11).

V analýze podskupín bol prínos nintedanibu v celkovom prežití, resp. v redukcii rizika smrti pri adenokarcinóme podobný u starších a mladších pacientov (HR 0,82, 95 % CI: 0,58 – 1,15 a HR 0,83, 95 % CI: 0,68 – 1,02) a efekt na zníženie rizika progresie ochorenia bol u starších pacientov HR: 0,96 95 % CI: 0,61 – 1,52 a u mladších HR: 0,71, 95 % CI: 0,55 – 0,92, t. j. naznačený bol priaznivejší výsledok u mladších pacientov. Vo všeobecnosti dobrý bezpečnostný profil lieku umožňuje jeho použitie aj u starších pacientov (12). Očakávajú sa výsledky štúdií VENUS-1 a VENUS-2 zamerané na kombináciu nintedanibu s vinorelbínom alebo kombináciu nintedanibu s karboplatinou a vinorelbínom u starších pacientov (12). V kľúčovej štúdii s ramucirumabom (REVEL, docetaxel + ramucirumab vs docetaxel v 2. línii liečby pokročilého NSCLC, po zlyhaní chemoterapie s platinou) participovalo 36 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov a 25 % vo veku ≥ 70 rokov. Publikované subanalýzy preukázali v skupine vo veku do 70 rokov zlepšenie celkového prežitia, resp. zníženie rizika smrti v ramene štúdie s ramucirumabom a docetaxelom oproti docetaxelu (HR: 0,81, 95 % CI: 0,70 – 0,94), ale nie v skupine vo veku ≥ 70 rokov a viac (HR: 1,07, 95 % CI: 0,80 – 1,43) (13). Podobne, u pacientov vo veku ≥ 65 rokov nebolo v ramene s docetaxelom a ramucirumabom oproti ramenu so samotným docetaxelom docielené zlepšenie celkového prežitia (HR: 1,10, 95 % CI: 0,89 – 1,36; medián: 9,2 vs 9,3 mes.) (14).

Tyrozínkinázové inhibítory EGFR (receptora epidermálneho rastového faktora) prinášajú starším pacientom významný benefit a majú minimálnu toxicitu. Pri prítomnosti k liečbe senzitivizujúcich mutácií EGFR, odporúčania EORTC/ISGO silne podporujú použitie tyrozínkinázových inhibítorov EGFR v prvej línii liečby (4). Ak mutácie nie sú prítomné, preferovanou liečbou v prvej línii je chemoterapia. Po publikovaní odporúčaní bol zaznamenaný významný pokrok v 2. línii liečby EGFR mutačne pozitívnych NSCLC. Štandardom pre viac ako 50 % pacientov, u ktorých došlo k rezistencii na predchádzajúcu liečbu s EGFR-tyrozínkinázovým inhibítorom v dôsledku mutácie T790M v exóne 20, sa stal osimertinib. V štúdii FIII AURA 3 bol osimertinib porovnaný s kombináciou pemetrexed + platina (s možnou udržiavacou liečbou pemetrexedom). Medián veku pacientov v ramene s osimertinibom bol 62 rokov, ale participovali pacienti v širokom vekovom rozpätí od 20 do 85 rokov (16). Výsledky štúdie, ktorá ukázala jednoznačnú prevahu liečby osimertinibom nad chemoterapiou, nenaznačili nič, čo by malo obmedziť dostupnosť lieku pre

starších pacientov. V komplexnej analýze klinických štúdií s osimertinibom neboli zistené žiadne rozdiely v efektívnosti liečby u starších (či už vo veku ≥ 65 rokov alebo ≥ 75 rokov) alebo mladších pacientov. Naznačený bol o niečo vyšší výskyt nežiaducich účinkov vo vyššom veku a k redukcii dávky došlo u 23 % vs 17 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov vs mladších (17). Odporúčania EORTC/ISGO sa nedotkli tyrozínkinázových inhibítorov ALK (kinázy anaplastického lymfómu) a aktuálnych imunoterapeutík, ktoré sa začali používať až po publikovaní odporúčaní.

Tyrozínkinázové inhibítory ALK sú vysokoúčinné lieky pri ALK-pozitívnom NSCLC (t. j. pri nádoroch s prestavbou tyrozínkinázy anaplastického lymfómu). Najväčšie skúsenosti sú s krizotinibom. Účinnosť lieku je podobná u starších a mladších pacientov. Profil toxicity krizotinibu sa významne nelíši medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (≤ 64 rokov), aj keď číselne sú nežiaduce účinky súvisiace s liečbou (poruchy zraku, hnačka, periférne edémy, vracanie) častejšie v skupine starších pacientov (15 % vs 7 %) (17). Ceritinib je registrovaný do druhej línie liečby po zlyhaní krizotinibu pri ALK-pozitívnom NSCLC a aktuálne je už schválený EMA (European Medicines Agency) aj do prvej línie. V registračnej štúdii FIII porovnávajúcej ceritinib s chemoterapiou na báze platiny v prvej línii liečby pokročilého ALK+ NSCLC (ASCEND-4) nebol rozdiel vo výsledkoch medzi staršími pacientmi vo veku ≥ 65 rokov (zníženie rizika progresie ochorenia oproti chemoterapii: HR: 0,45, 95 % CI: 0,24 – 0,86 (medián PFS: 14,0 vs 6,8 mes.) a medzi mladšími: HR: 0,58, 95 % CI: 0,42 – 0,80 (medián PFS: 17,1 vs 8,1 mes.) (18). Bezpečnosť lieku sa v celom spektre štúdií s ceritinibom nelíšila u starších (≥ 65 rokov) a mladších pacientov (19).

Ďalšie celené lieky proti *radiacim mutáciám pri NSCLC*, medzi ktoré patria nové ALK-inhibítory alektinib, brigatinib (registrované v USA, zatiaľ nie v EÚ), liečba krizotinibom pri ROS1 prestavbou aktivovanom protoonkogéne a inhibičná liečba BRAF mutácie V600E dabrafenibom a trametinibom (registrovaná v USA a aktuálne aj v EÚ), sa vo všeobecnosti pokladajú za rovnako účinné u starších aj mladších pacientov. Liečba nežiaducich účinkov (aj bežných, ako sú hnačky, kožná toxicita) si však vyžaduje väčšiu pozornosť u starších, t. j. fragilnejších pacientov než u mladších (20).

Inhibítory imunitných kontrolných bodov nie sú v EORTC/ISGO odporúčaniami spomenuté – v čase prípravy publikácie neboli pri NSCLC používané. Aktuálne sú dostupné v EÚ anti-PD1 (program death one – receptor

programovanej smrti) 1) monoklonové protilátky nivolumab a pembrolizumab v 2. línii liečby pokročilého NSCLC a pembrolizumab aj v 1. línii liečby metastatického NSCLC s vysokou expresiou PD-L1 (PD ligandu 1), t. j. s TPS (tumorové proporčné skóre) 50 a viac. Navyše, očakáva sa registrácia anti-PD-L1 monoklonovej protilátky atezolizumabu, ktorý je už registrovaný v USA. Nový koncept v klinickej onkológii, ktorý znamenajú uvedené lieky, výrazne zlepšuje vyhliadky časti chorých s pokročilým NSCLC. V štúdiách F III s nivolumabom bol podiel starších pacientov nasledovný: v štúdii CheckMate 017 porovnávajúcej nivolumab oproti docetaxelu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie pri skvamóznom NSCLC: 33 % vo veku 65 až 74 rokov a 11 % vo veku ≥ 75 rokov, v štúdii CheckMate 057 porovnávajúcej nivolumab proti docetaxelu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie pri neskvamóznom NSCLC to bolo 34 % a 7 % v uvedených vekových kategóriách. V oboch štúdiách boli výsledky v prospech nivolumabu vo všetkých vopred preddefinovaných podskupinách pacientov okrem skupiny pacientov vo veku ≥ 75 rokov – možnou príčinou bol malý počet pacientov v tejto podskupine (21, 22). V štúdii F II/III s pembrolizumabom, KEYNOTE-010 porovnávajúcej pembrolizumab proti docetaxelu u pacientov po predchádzajúcej chemoterapii (v jednej alebo viacerých líniách), bol podiel starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov 42 %. Pembrolizumab znížil riziko smrti oproti docetaxelu aj v tejto podskupine pacientov (HR: 0,76, 95 % CI: 0,57 – 1,02), ale v skupine mladších pacientov bol ešte úspešnejší (HR: 0,63, 95 % CI: 0,50 – 0,79) (23). V štúdii KEYNOTE-024 porovnávajúcej pembrolizumab proti kombinovanej chemoterapii v 1. línii bol podiel pacientov vo veku ≥ 65 rokov 54 %. Zníženie rizika progresie ochorenia oproti chemoterapii v tejto podskupine bolo: HR: 0,45, 95 % CI: 0,29 – 0,70, v podskupine vo veku ≤ 64 rokov: HR: 0,61, 95 % CI: 0,40 – 0,92. Starší pacienti tu mali výsledok podobný ako mladší, číselne až lepší. V štúdii F III porovnávajúcej atezolizumab vs docetaxel v 2. – 3. línii liečby pokročilého NSCLC participovalo 47 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Liečba atezolizumabom tu znížila riziko smrti oproti docetaxelu – HR: 0,66, 95 % CI: 0,52 – 0,83, v skupine vo veku ≤ 64 rokov to bolo: HR: 0,80, 95 % CI: 0,64 – 1,00. Vo všeobecnosti je liečba novými imunoterapeutikami účinná u mladších aj starších pacientov. Nové imunoterapeutiká majú nižšiu toxicitu ako chemoterapia, niektoré nežiaduce účinky (napr. endokrinopatie, pneumonitída, kolitída) sú však pre ne viac špecifické. Detaily

o výskyte nežiaducich účinkov v závislosti od veku neboli zatiaľ publikované (20).

Komplexné geriatrické vyšetrenie

Stav starších pacientov sa veľmi líši. V geriatrickej je etablovaný komplexný prístup na posúdenie celkového stavu staršieho pacienta. Zahŕňa posúdenie viacerých oblastí: funkčného a kognitívneho stavu, emočného a sociálneho stavu, komorbidít, polyfarmácie a geriatrických syndrómov. Medzi základné nástroje patria: minimálny status test, daily activity score (napr. Katzov index), mini nutritional assesement, a najmä cut-off hodnoty testov, ktoré sú už rizikové pre podanie chemoterapie. Aktuálne sa tento prístup začína presadzovať aj v onkológii, t. j. u starších pacientov, ktorí majú podstúpiť onkologickú liečbu.

EORTC/ISGO odporúča komplexné geriatrické vyšetrenie u starších pacientov s plánovanou liečbou pre NSCLC (4). Je aj možnosť použitia skríningových nástrojov na identifikáciu tých, pre ktorých je komplexné vyšetrenie nutné.

Záver

Chronologický vek nemôže byť základom na rozhodovanie o liečbe starších pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. O liečbe by mal rozhodovať celkový stav pacienta, preferencie pacienta a komplexné geriatrické vyšetrenie. Potrebný je širší klinický výskum zameraný na starších pacientov aj na starších pacientov v horšom výkonnostnom stave, zvlášť tu je nedostatok relevantných údajov.

Literatúra

1. IARC: Cancer fact sheets: Lung cancer <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=11&type=0&sex=0>. Citované 26.05.2017.
2. SEER Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/lungb.html>. Citované 26.05.2017.
3. Diba Ch S, Hlava P (ed.). *Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2010*. Bratislava: Vydavateľstvo NCZI, 2017. 186.
4. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC: updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1270–1283.
5. Priatelová I, Janičková N, Marínčák M. Stereotaktická rádioterapia karcinómu pľúc. *Onkológia (Bratisl.)*. 2013;8(5):288–292.
6. Dubinský M, Jasenčák M. Extrakraniálna stereotaktická rádioterapia. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(2):88–92.
7. Giuliani M, Hope A, Guckenberger M, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Octo- and Nonagenarians for the Treatment of Early-Stage Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jan 9. pii: S0360-3016(17)30023-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.019. (Epub ahead of print).
8. Bakirhan K, Sharma J, Perez-Soler R, et al. Medical Treatment in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(3):13.

9. Dawe DE, Christiansen D, Swaminath A, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016;99:180–185.
10. Beržinec P. Liečba pokročilého, metastatického karcinómu pľúc u starších pacientov. *Onkológia (Bratisl.)*. 2012;7(5):307–312.
11. Reck M, Kaiser R, Mellemaard AD, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143–155.
12. Manzo A, Carillio G, Montanino A, et al. Focus on Nintedanib in NSCLC and Other Tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3:68. (eCollection 2016). Dostupné na: <https://pdfs.semanticscholar.org/3948/56ca117555678175bdd867659064d4d33dd7.pdf>. Citované 27.05.2017.
13. 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;384(9944):665–673.
14. EMA. Cyramza, ramucirumab. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf. Citované 27.05.2017.
15. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–640.
16. EMA. Tagriso, osimertinib. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf. Citované 27.05.2017.
17. Antonelli G, Libra M, Panebianco V, et al. Molecular-targeted therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(1):3–8.
18. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–929.
19. EMA. Zykadia, ceritinib. Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003819/human_med_001860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
20. Gajra A. management of advanced lung cancer in the elderly: A reason to rejoice or for concern? <http://www.asco-post.com/issues/february-25-2016/management-of-advanced-lung-cancer-in-the-elderly-a-reason-to-rejoice-or-a-cause-for-concern/>. Citované 29.05.2017.
21. 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.
22. 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.
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. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–1833.
25. 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.

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 01 Nitra
berzinec@snzobor.sk

