

Sistemsko zdravljenje raka pljuč

Tanja Čufer, Katja Mohorčič, Ilonka Osrajnik, Mojca Unk

Ljubljana, 22.10. 2016

1. Dopolnilno (adjuvantno)/neoadjuvantno sistemske 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, PS (do 2) in patohistološki tip NDRP.
- Največ podatkov o učinkovitosti in varnosti adjuvantne kemoterapije je na voljo za shemo cisplatin/vinorelbin. So se pa v adjuvantnem zdravljenju proučevale 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 potrebno 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 ni. DRP se samo izjemoma zdravi z operacijo, ki je radikalna. Glede na agresivnost tega raka pa se po operaciji DRP, vsekakor priporoča sistemska kemoterapija na osnovi cisplatina.

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), II in IIIA.
- Priporočajo se 4 cikli KT s cisplatinom, v kombinaciji z vinorelbinom, gemcitabinom ali docetakselom pri ploščatoceličnem raku ali pa tudi s cisplatinom in pemetreksedom pri neploščatoceličnem raku.
- V primeru kontraindikacije za cisplatin se lahko uporabi karboplatin.
- Pri operabilnem stadiju I in II NDRP, se zdi boljša izbira adjuvantna kemoterapija, pri Stadiju IIIA pa neoadjuvantna KT.

- Pred odločitvijo o kemoterapiji, je potrebno 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. Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega raka pljuč (DRP)

- Dve metaanalizi sta pokazali boljše celokupno preživetja 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 ter 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).
- Pri omejeni bolezni se je kombinacija cisplatina in etopozida izkazala za superiorno glede OS v primerjavi s kombinacijo ciklofosamid-epirubicin-vinkristin. Pri razširjeni bolezni pa sta bili obe kemoterapevtski shemi enakovredni, s primerljivim preživetjem in kvaliteto življenja (8).
- Kombinacija platine in irinotekana, se pri zahodni populaciji ni pokazala za superiorno ampak enakovredno kombinaciji platine in etopozida, ima pa različno toksičnost. Ni zanesljivih dokazov o učinkovitosti vzdrževalne KT pri DRP. Prav tako ni dokazov, da dodatek tretjega citostatika ali intenzifikacija sheme izboljša preživetja.
- 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 odgovori manj kot 20% bolnikov, zato se KT drugega reda pri teh bolnikih ne priporoča.
- Izsledki randomizirane klinične raziskave, ki je primerjala kemoterapijo drugega reda topotekan, proti CAV (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin) pri bolnikih z PS 0-2 so pokazali enako učinkovitost, primerljiv odgovor na zdravljenje in primerljivo srednje preživetje med shemama, vendar manj sopojavov pri topotekanu (9). V ločeni raziskavi, je bila tudi potrjena primerljiva učinkovitost topotekana per os ali parenteralno.

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje razsejanega drobnoceličnega raka pljuč (DRP)

- Bolnikom z razsejanim DRP, se priporoča zdravljenje s 4 -6 ciklusi kemoterapije s platino (cis- ali karboplatin) in etopozidom. Več kot 4 do 6 ciklusov kemoterapije ali vzdrževalna KT se načeloma ne priporoča.
- Ob kontraindikaciji za zdravljenje s shemo platina/etopozid se priporoča ciklofosamid-doksorubicin(epirubicin)-vinkristin ali pa izjemoma 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 zaključeni 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. Sistemsko zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)

3.1 Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR in ALK 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 RKR (10). V skupini vseh bolnikov z NDRP je bila dokazana primerljiva učinkovitost več shem in sicer kombinacij platine s še enim citostatiki tretje generacije (gemcitabin, docetaksel, paklitaksel) (11). To pa ne velja za kombinacijo platine in pemetrekseda, ki je pokazala dobro učinkovitost samo pri NPRP (12).
- Metaanaliza podatkov posameznih bolnikov je pokazala značilno boljše celokupno preživetje bolnikov zdravljenih z 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 nevrotoksičnosti 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 bolezen 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 pa 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 (NPRP)

- Velika prospektivna klinična raziskava (12) in tudi metaanaliza večih raziskav sta pokazali večjo učinkovitost (značilno podaljšanje celokupnega preživetja) kombinacije cisplatina s pemetreksedom, v primerjavi s kombinacijami platine z gemcitabinom ali docetakselom pri bolnikih z razsejanim NPRP. Pomembno pa je vedeti, da je kombinacija s pemetreksedom, v prospektivni RKR, ki je vključevala tudi bolnike s PRP pri tej histologiji vodila v slabša preživetja (12).
- Dodatek bevacizuma h kemoterapiji na osnovi platine je v 2 individualnih raziskavah (17), ki sta poleg platine vsebovali še paklitaksel in v dveh metanalizah (18) vodil v značilno izboljšanje celokupnega preživetja ob nekoliko večji toksičnosti kombinacije z bevacizumabom. Ob tem je treba poudariti, da so bili v raziskave vključeni samo bolniki z NPRP in PS 0-1. Razlog je v večjem tveganju krvavitvev pri bolnikih s PRP, ki imajo pogosteje centralno ležeče tumorje, ki lahko zakrvavijo.

- Pri bolnikih z razsejanim NPR, je velika prospektivna raziskava pokazala značilno dobrobit v smislu podaljšanje 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 pa 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 dobro prenosljivo tudi imunoterapija in sicer imunoterapija z zaenkrat dvema zaviralcema imunskih stikal (check-point inhibitorji, CPI), nivolumabom in pembrolizumabom. Raziskava faze 3 s PD1 zaviralcem nivolumabom je pokazala značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih z napredovalim NPRP (ne glede na PDL1 izraženost), ki so prejeli nivolumab v primerjavi s tistimi, ki so prejeli docetaksel (22). Raziskava faze 2/3 s pembrolizumabom, izvedena pri bolnikih z pozitivnim PDL1 $\geq 1\%$, pa je pokazala značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih zdravljenih s pembrolizumabom v primerjavi z docetakselom (23). Obe raziskavi sta pokazali, ob zdravljenju z zaviralci imunskih stikal manj hujših neželenih učinkov v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom.

3.1.2. Sistemsko zdravljenje razsejanega ploščatoceličnega raka pljuč (PRP)

- Izsledki randomizirane klinične raziskave so pokazali, da dodatek necitumumaba (proti EGFR usmerjeno protitelo, ki je izražen pri večini bolnikov s ploščatoceličnim rakom pljuč) 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 bolnik z izraženim EGFR receptorjem (pozitiven IHC test) na membrani rakavih celic.
- V drugi liniji zdravljenja je dodatek ramucirumaba (monoklono protitelo, usmerjeno proti VEGFR) k docetakselu značilno podaljšal celokupno preživetje glede na monokemoterapijo z docetakselom tudi bolnikom z razsejanim PRP, vendar je klinična dobrobit skromna (21).
- Imunoterapija z 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% 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. Izraženost PDL1 ni vplivala na uspeh zdravljenja (25). Izsledki randomizirane klinične raziskave faze 3 s pembrolizumabom, izvedene samo pri bolnikih z pozitivnim PDL1 $\geq 1\%$, pa so pokazali podaljšanje celokupnega preživetja pri bolnikih zdravljenih s pembrolizumabom v primerjavi z tistimi, ki prejeli docetaksel (23).

Povzetek priporočil

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR in ALK negativnega NDRP

- Bolnikom z razsejanim EGFR in ALK negativnim NDRP v PS 0-2 se priporoča KT na osnovi platine. Bolnikom z PRP se priporoča katerakoli kombinacija platine z enim od citostatikov tretje generacije (gemcitabinom, vinorelbinom ali taksanom). Pri bolnikih z NPRP pa ima prednost kemoterapija s platino in pemetreksedom. Pemetrekseda se pri PRP nikoli ne uporablja.
- Priporočeni so 4 do 6 ciklov kemoterapije. V primeru dosežene klinične dobrobiti, se po 4 ciklih KT platina/pemetreksed priporoča vzdrževalno zdravljenje s samo pemetreksedom.
- Kadar ni kontraindikacije za cisplatin se priporoča cisplatin, v drugih primerih pa se ga lahko nadomesti s karboplatinom.
- Mogoča 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, kateri se doda bevacizumab.
- Dodatek necitumumaba k cisplatinu in gemcitabinu predstavlja možno zdravljenje pri bolnikih z IHC pozitivnim EGFR PRP.
- 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 samo pri bolnikih z NPRP, ki niso že v prvi liniji prejeli pemetrekseda.
- Pri bolnikih z PRP pemetrekseda ne uporabljamo.
- 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 pa se lahko uporabi pri bolnikih z tako PRP kot NPRP, v primeru ko ne obstajajo kontraindikacije za ramucirumab.
- Zdravljenje z nivolumabom je prednostno, pred zdravljenjem s samo docetakselom pri bolnikih z PRP, ne glede na PDL1. Te izraženosti pred zdravljenjem z nivolumabom ni potrebno določati.
- V drugi liniji zdravljenja se v primeru dokazane prisotnosti PDL1 v tumorskih celicah (IHC > 1%) priporoča pri NPRP in PRP imunoterapija z CPI, in sicer z nivolumabom ali pembrolizumabom. Pembrolizumab se je izkazal za izredno učinkovitega predvsem pri bolnikih z PDL1 izraženostjo v > 50% tumorskih celic in ima pri teh bolnikih nesporno prednost pred docetakselom.

3.2 Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR ali ALK pozitivnega NDRP

- 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 mPFS v primerjavi s KT na osnovi platine. Bolniki so imeli boljšo kvaliteto življenja in srednja preživetja so bila od 20-35 mesecev. Razlik v srednjem preživetju med obema zdravljenjema ni bilo, ker je do 94% bolnikov prejelo takoj po progresu na KT »cross-over« zdravljenje z EGFR TKI. Pokazalo se je tudi, da imajo od zdravljenja z TKI dobrobit vsi bolniki, ne glede na PS (za pregled glej ref 26).

- Skupna analiza dveh raziskav afatiniba proti KT v prvi liniji zdravljenja je edina pokazala tudi značilno podaljšanje OS v prid EGFR TKI in sicer afatiniba, pri bolnikih z eno od dveh najpogostejših EGFR mutacij, delecijo 19 (27).
- Dodatek antiangiogenega zdravila bevacizumaba k erlotinibu v prvi liniji zdravljenja je v dveh faza 2 raziskavah pokazal značilno dobrobit v smislu večjega deleža odgovorov in značilno daljšega PFS v primerjavi s samo erlotinibom (28, 29).
- Po razvoju rezistence na prvo zdravljenje z EGFR TKI se je pri bolnikih s takrat prisotno rezistenčno T790 mutacijo (prisotna je pri okoli 60% bolnikov, določi pa se jo lahko v ponovno odvzetem vzorcu primarnega tumorja, zasevka ali v cirkulirajoči tumorski DNK) za izjemno učinkovitega 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 mes (30). Osimertinib zelo dobro prehaja tudi skozi hemato-encefalno bariero in deluje na CŽS zasevke, ki so pogosto prisotni pri EGFR pozitivnem NDRP.
- Dve veliki prospektivni raziskavi faze 3 sta pokazali značilno dobrobit prve (31) ali druge linije zdravljenja z ALK TKI krizotinibom v primerjavi s kemoterapijo pri bolnikih z ALK pozitivnim NDRP. Raziskavi prve linije zdravljenja s krizotinibom, proti KT na osnovi platine, je na krizotinib odgovorilo kar 74% bolnikov. Tveganje napredovanja bolezni ali smrti pa je bilo ob zdravljenju s krizotinibom kar za 55% manjše v primerjavi s platina vsebujočo kemoterapijo (31).
- Žal pa pride, ob zdravljenju z inicialnim ALK TKI, vedno do napredovanja bolezni. Rezistenca se večinoma pojavi po okoli letu dni in je vezana na pojav določenih ALK mutacij. Bolezen ostaja torej 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 (32), je bilo okoli 60% odgovorov in ugotovljen srednje preživetje brez progressa 6,9 mesecev. 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 CŽS, kjer so pri ALK pozitivnih bolnikih zelo pogosti.
- Pri bolnikih z napredovanjem bolezni samo v CŽS ali v nadledvični žlezi je smiselno, po podatkih prospektivne observacijske raziskave, tudi obsevanje lezije in nadaljevanje zdravljenja z istim EGFR TKI. Enako velja v primeru oligometastatskega progressa ob zdravljenju z inicialnim ALK TKI (33).

Priporočila

Sistemsko zdravljenje razsejanega EGFR ali ALK pozitivnega NDRP

- Pri vseh bolnikih z EGFR pozitivnim, razsejanim NDRP se ne glede na PS v prvem zdravljenju, priporoča zdravljenje z EGFR TKI (afatinibom, erlotinibom ali gefitinibom).
- V primeru, da bolnik iz nekega razloga v prvem zdravljenju vseeno prejeme KT, se pri vseh EGFR pozitivnih bolnikih po zaključeni KT priporoča tki. vzdrževalno zdravljenje z EGFR TKI.
- Ob pojavu napredovanja bolezni na prvi EGFR TKI, se priporoča odvzem krvi in določitev rezistenčne T790 mutacije v cDNK. V primeru, da je ta test negativen se priporoča ponoven odvzem rakavega tkiva in določitev T790 mutacije v tkivu.

- V primeru dokazane rezistenčne T790 mutacije se priporoča zdravljenje z osimeritinibom, 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 bolnik iz kateregakoli razloga v prvem zdravljenju prejme kemoterapijo 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.
- V primeru oligometastatskega progressa (predvsem v CŽS 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 platina vsebujočimi shemami (34).
- Kemoterapija z dvojčkom je bolj toksična od monokemoterapije, prednjači febrilna nevtropenija in s sepsa povezana smrt .
- Pri starostnikih se priporoča pred uvedbo systemskega zdravljenja 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) (35).

4.2. Sistemsko zdravljenje bolnikov z PS \geq 2

- Pri bolnikih s PS 2 je kemoterapija v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo v večih individualnih raziskavah vodila v podaljšanje preživetja in izboljšano kvaliteto življenja. Metaanaliza je pokazala večji delež odgovorov in boljše preživetje pri bolnikih zdravljenih z dvojčkom na osnovi platine v primerjavi z monokemoterapijo kljub po pričakovanju večji toksičnosti (36).
- Pri določenih bolnikih je slab PS posledica rakavega obolenja in lahko pričakujemo izboljšanje stanja po kemoterapiji pri drugih pa pridruženih obolenj in ob kemoterapiji 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 (37).

Priporočila

Sistemsko zdravljenje starostnikov in sistemsko zdravljenje bolnikov s PS \geq 2

- Pri bolnikih starih 70-89 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 z PS 2 prihaja v poštev kemoterapevtski dvojček na osnovi platine, po možnosti s karboplatinom pri ostalih pa monokemoterapija.
- Pri bolnikih z 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 potrebno, tako pri starostnikih kot tudi pri bolnikih v slabem PS, zdravljenje s kemoterapijo zelo skrbno pretehtati, načrtovati in voditi.

5. Splošni principi sistemskega zdravljenja napredovalega raka pljuč

- Prenehanje kajenja pri bolnikih z rakom pljuč, lahko izboljša izhod zdravljenja. Poleg tega kajenje lahko negativno vpliva na izhod sistemske terapije (38).
- Paliativno zdravljenje samo ali dodano k specifični onkološki terapiji zmanjša simptome bolezni, izboljša kvaliteto življenja in izboljša celokupno preživetje bolnikov z razsejanim NDRP (39).
- Izvajanje sistemskega zdravljenja s strani za to usposobljenega specialista izboljša izhode zdravljenja (40).

Priporočila

Splošni principi sistemskega 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 tki. zgodnja paliativna oskrba.
- Sistemsko zdravljenje izvaja samo specialist z izkazanim znanjem in izkušnjami na področju sistemskega zdravljenja raka. Priporočene sheme sistemskega 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) (41,42)

<i>Shema zdravljenja</i>	<i>Raziskava</i>	<i>Kontrola</i>	<i>Dobrobit (meseči)</i>	<i>Stopnja po MCBS</i>
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 (26) Eurtac (26)	karboplatin-gemcitabin platina dvojček	PFS 8,5 m PFS 4,5 m	4 4
gefitinib	IPASS (26)	karboplatin-paklitaksel	PFS 3,3 m	4
afatinib	LuxLung 3 (26)	pemetreksed-cisplatin	PFS 4,2 m	4
krizotinib	PROFILE 1014 (31) PROFILE 1007 (43)	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 (39)	kemoterapija	OS 2,7 m	4
pembrolizumab (PD-L1 nad 1%)	KEYNOTE-010 (23)	docetaksel	OS 1,9 m	3
bevacizumab-erlotinib	JO25567 (28,29)	erlotinib	PFS 6,3 m	2
bevacizumab-karboplatin-paklitaksel	Sandler NEJM 2006 (44)	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

7. Kemoterapevtske sheme in sheme zdravljenja s tarčnimi zdravili ali imunoterapijo

Kemoterapevtske sheme za zdravljenje DRP

- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + etopozid 100 mg/m² i.v. dan 1 – 3 vsakih 21 dni
- ciklofosamid 1000 mg/m² i.v. dan 1 + vinkristin 1, 2 mg/m² (max. 2mg) i.v. dan 1 + epirubicin 75 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni
- ciklofosamid 800 - 1000 mg/m² + doxorubicin 50 mg/m² + vinkristin 1, 2 mg/m² i.v. (do max. 2 mg) dan 1 vsakih 21 dni
- topotekan 1, 5 mg/m² i.v. dan 1-5 vsakih 21 dni
- topotecan 1, 9 mg/m²/dan per os 5 dni vsakih 21 dni
- cisplatin* 60 mg/m²/dan i.v. dan 1 + irinotekan 60 mg/m²/dan i.v. dan 1 in 8 vsakih 21 dni

Kemoterapevtske sheme za zdravljenje NDRP (adjuvantno/neoadjuvantno) zdravljenje

- cisplatin* 75 - 80 mg/m² i.v. dan 1 + vinorelbin 30 mg/m² dan 1 in 8 vsakih 21 dni
- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + gemcitabin 1250 mg/m² i.v. dan 1 in 8 vsakih 21 dni
- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + docetaksel 75 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni
- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + pemetrexed 500 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni **(le NPRP)**

Kemoterapevtske sheme z ali brez bioloških zdravil za zdravljenje razsejanega NDRP

• 1. linija

- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + pemetrexed 500 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni **(le NPRP)**
- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + docetaksel 75 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni
- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + gemcitabin 1250 mg/m² i.v. dan 1 in 8 vsakih 21 dni
- karboplatin AUC 6 i.v. dan 1 + paklitaksel 175 mg -225/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni
- karboplatin AUC 6 i.v. dan 1 + nab-paklitaksel 100 mg/m² dan 1 vsakih 21 dni
- karboplatin AUC 6 i.v. dan 1+ paklitaksel 175 mg/m² i.v. dan 1+/- bevacizumab 15 mg/kg dan 1 vsakih 21 dni **(le NPRP)**
- cisplatin* 75 mg/m² i.v. dan 1 + gemcitabin 1250 mg/m² i.v. dan 1 in 8 + necitumumab 800 mg i.v. dan 1 in 8 vsakih 21 dni **(le PRP)**

• 2. linija

- docetaksel 75 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni
- pemetrexed 500 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni **(le NPRP)**
- docetaksel 75 mg/m² i.v. dan 1 vsakih 21 dni + nintedanib 200 mg per os 2x dnevno **(le NPRP)**
- docetaksel 75 mg/m² i.v. dan 1 + ramucirumab 10mg/kg i.v. dan 1 vsakih 21 dni

Tarčno zdravljenje NDRP

• EGFR+

- gefitinib 250 mg per os dnevno
- erlotinib 150 mg per os dnevno
- afatinib 40 mg per os dnevno
- osimeritinib 80 mg per os dnevno
- erlotinib 150 mg per os dnevno + bevacizumab 15mg/kg i.v. vsakih 21 dni

• ALK+

- krizotinib 250 mg per os 2x dnevno

- ceritinib 750 mg per os dnevno

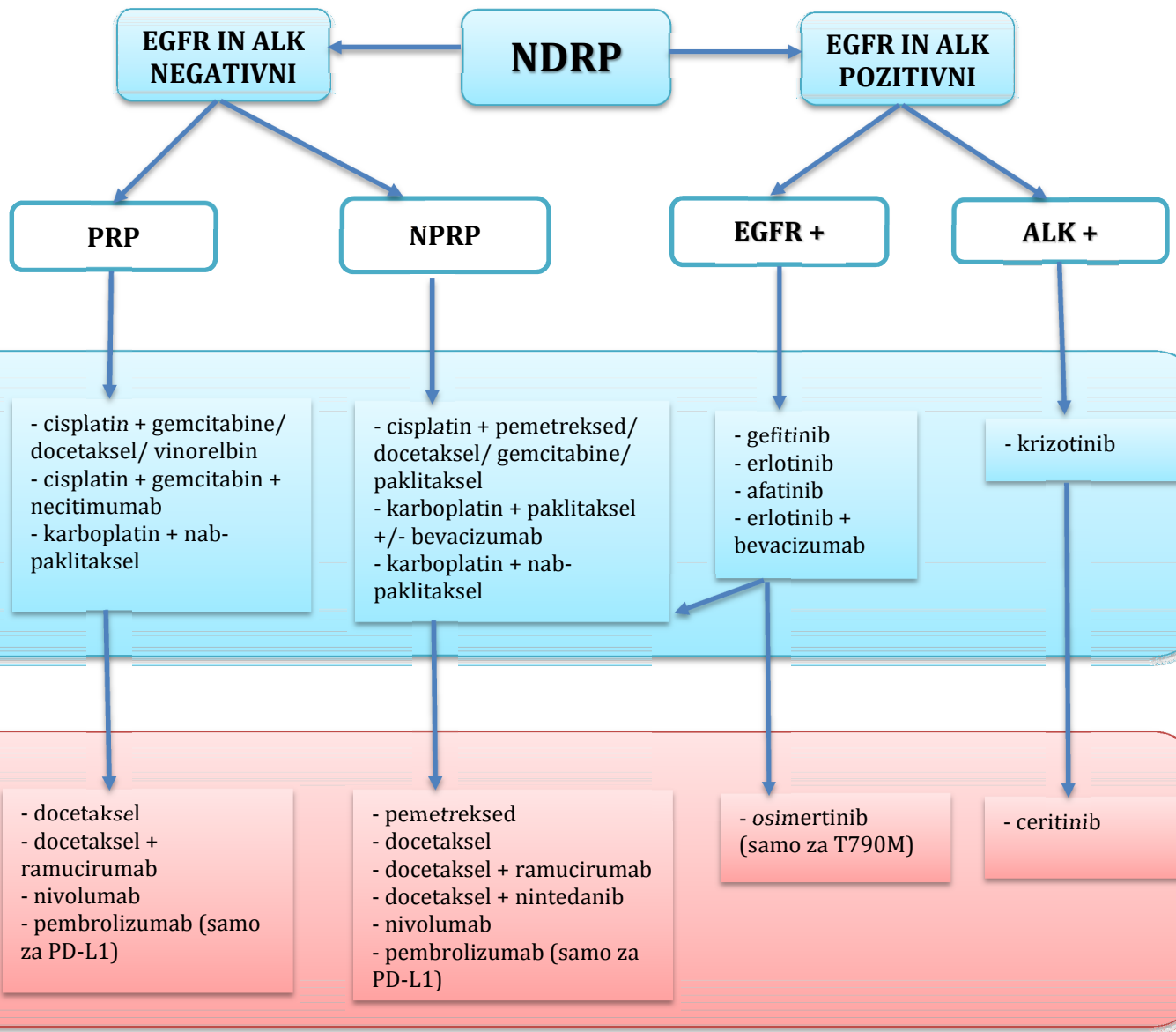
Sheme imunoterapije za NDRP

- nivolumab 3 mg/kg i.v. dan 1 vsakih 14 dni

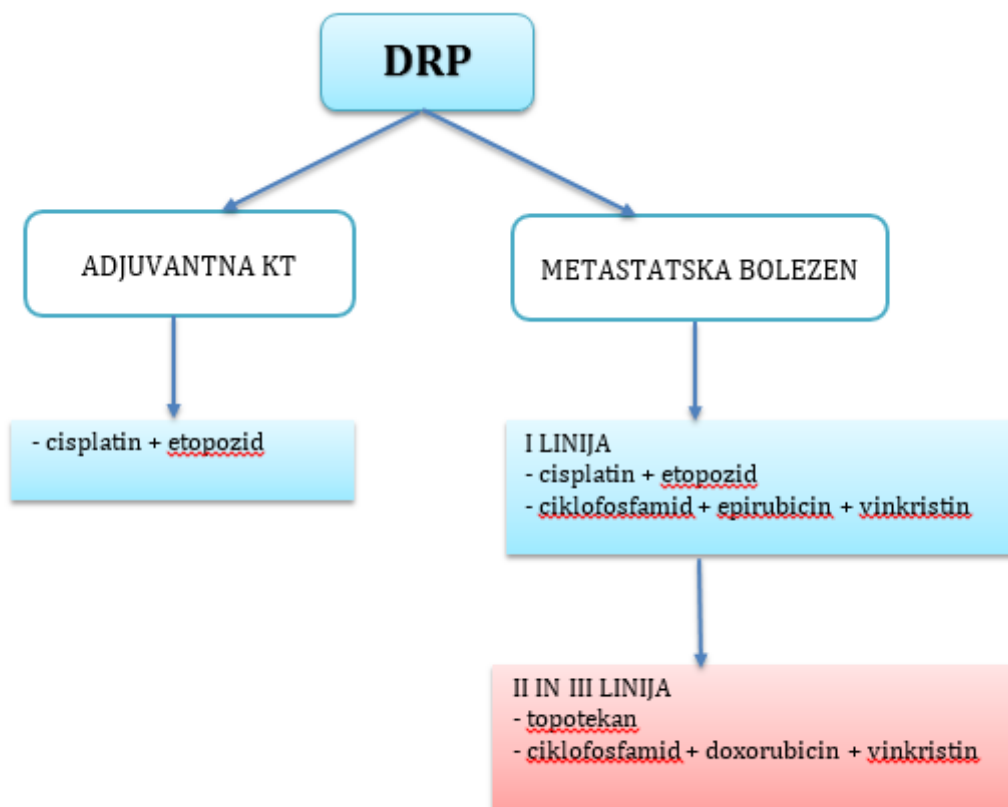
- pembrolizumab 2 mg/kg i.v. dan 1 vsakih 21 dni

* Cisplatin je možno zamenjati s karboplatinom. V tem primeru se karboplatin odmerja na AUC 5-6, za vsako shemo pa je potrebno posebej preveriti AUC.

1. Algoritem sistemskega zdravljenja nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP)



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. Mascaux 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 S1, 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-naive 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. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Exper Rev Anticancer Ther* 2014; 14 (10): 1189-203.
27. 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.
28. 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 (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1236-44.
29. Stahel R, Dafni U, Gautschi O et al. A phase II trial of erlotinib 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.
30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14): 1824-31.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Čufer T. *Onkologija* 2000; 4(1): 31-4.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.

Zahvala

Nežka Hribernik
Marija Ivanovič