



Nádory plic a průdušek jsou heterogenní skupinou nádorů, které vyrůstají z průdušnice, velkých průdušek, průdušinek, nebo i plicních sklípků a plicní tkáně. Většina nádorů plic a průdušek je zhoubná. Nejčastější formou zhoubného nádoru je *karcinom plic (bronchogenní karcinom)*, který je charakterizovaný vysokou četností a úmrtností. Nádory vysoce maligní povaze tohoto onemocnění dochází v posledních dekádách k výraznému posunu ve vnímání karcinomu plic. Poznávání jednotlivých molekul buněčných signálních drah kancerogeneze, řídicích mutací a protinádorové imunity umožňuje přesný (precizní) přístup k léčbě pacientů s tímto závažným onemocněním a vede k prodloužení a zlepšení kvality jejich života.

(R)evoluce v přístupu a léčbě pacientů s karcinomem plic

MUDr. IVANA NOSKOVÁ
ROCHE s.r.o., Pharmaceutical Division

Epidemiologie

Karcinom plic patří mezi onkologická onemocnění, která jsou velice závažná jednak svojí vysokou četností, jednak úmrtností a celosvětově se řadí mezi nejčastější zhoubné nádory. V ČR taktéž zaujímají přední příčky v incidenci i mortalitě. Dle údajů NOR ČR (Národního onkologického registru) byl bronchogenní karcinom v období 2011–2015 třetím nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním a nejčastější příčinou úmrtí u mužů. U žen jsou tyto nádory na třetím místě a po nádorech prsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění. Každoročně onemocní v ČR karcinomem plic zhruba 6 500 pacientů.

Karcinom plic je onemocnění převážně staršího věku, s mediánem kolem 70 let v době diagnózy. Není ale výjimkou jeho výskyt u pacientů mladších 60 let. Muži jsou postiženi 2x častěji než ženy.

Etiologie

Příčiny vzniku karcinomu plic můžeme rozdělit na 2 základní skupiny:

- exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření), chemické (karcinogeny);

- endogenní: tumor supresorové geny, onkogeny.

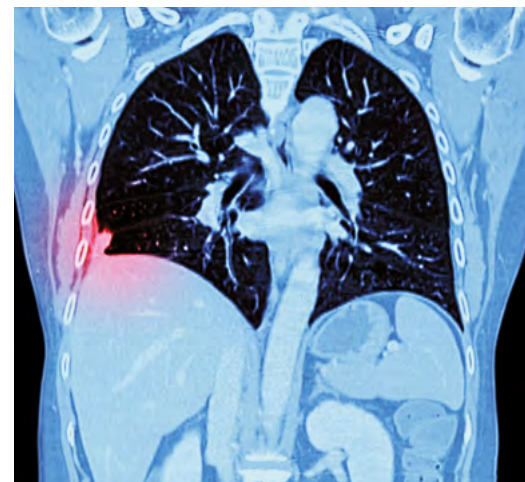
Familiární kumulace neoplazií a asociace s některými afekcemi karcinomu plic, např. sklerodermií, svědčí o možnosti genetické predispozice.

Mezi nejčastější příčinou vzniku rakoviny plic patří kouření. Riziko vzniku karcinomu plic je u těžkých kuřáků 15–20x vyšší než u nekuřáků (riziková hranice je 200 000 vykouřených cigaret). Výzkumem bylo prokázáno zvýšení rizika vzniku plicní rakoviny i u pasivních kuřáků, kteří jsou dlouhodobě vystaveni cigaretovému kouři.

Klinické příznaky

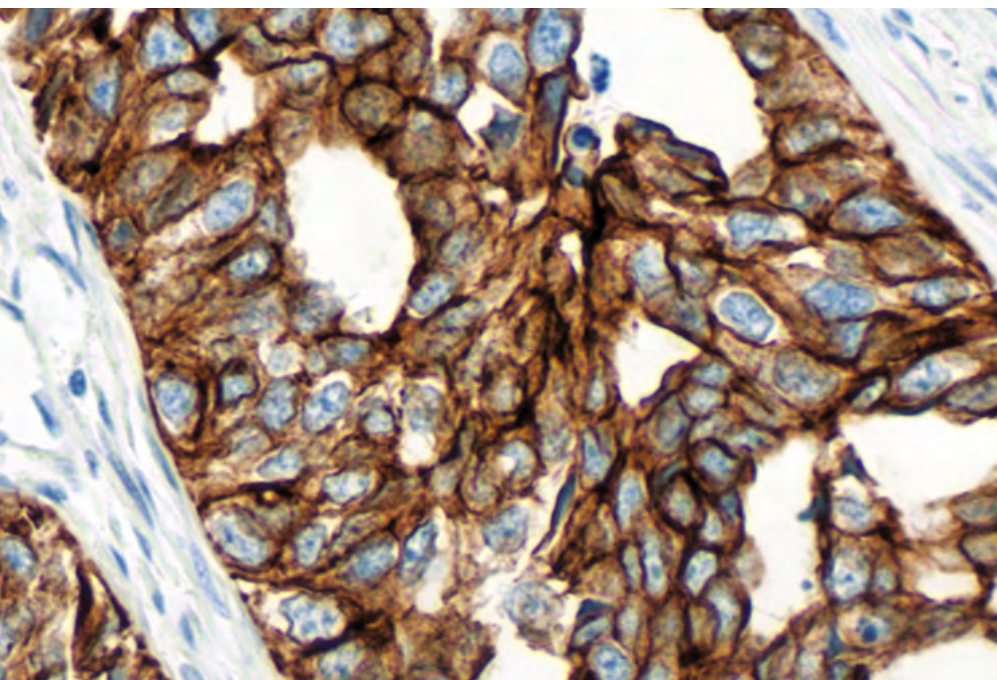
Mezi nejčastější příznaky patří přetrvávající kašel nebo změna charakteru kašle, opakované záněty plic, hemoptýza (vykašlávání krve), bolesti na hrudníku, dušnost, chrapt, nevysvětlitelná únava, ztráta hmotnosti, horečky nejasného původu. V řadě případů je ale průběh onemocnění asymptomatický a bývá náhodným nálezem, např. na rentgenu hrudníku v rámci předoperačního nebo jiného rutinního vyšetření. Absence varovných signálů a nespecifičnost klinických příznaků

způsobují záchyt onemocnění až v pokročilém stadiu. Velice častým projevem bronchogenního karcinomu bývají paraneoplastické syndromy, především u malobuněčného karcinomu plic. Jedná se o specifické metabolické, kardiální, endokrinní, vaskulární, kožní a neurologické projevy, které přímo nesouvisí s růstem primárního ložiska nádoru a vznikají jako reakce organismu na produkci biologicky aktivních látek nádorem.



Screening karcinomu plic

Korelace mezi karcinomem plic a kouřením je dobře známa. Přibližně u 90 % pacientů je právě kouření příčinou vzniku bronchogenního karcinomu. V posledních desetiletích probíhají snahy o rychlou diagnostiku karcinomu plic u vysoce rizikových skupin. Časný záchyt zásadně zvyšuje pravděpodobnost pětiletého přežití ve srovnání se záchytem v pozdním stadiu, kdy jsou již přítomné metastázy (61 % vs. 6 %). Na základě studie NLST (National Lung Screening Trial) doporučuje od r. 2012 Americká společnost pro klinickou onkologii (ASCO) použití CT s nízkou radiační zátěží – LDCT (nízkodávkované CT) pro časně vyhledávání karcinomu plic u vysoce rizikových bývalých a současných kuřáků ve věku od 55 do 74 let. V Evropě probíhající studie NELSON potvrdila ještě výraznější redukci mortality. Kromě jasně pozitivních výsledků má plošný screening i řadu nedostatků, a to zejména vysoký



▲ Obr. 1: Tkáňová diagnostika, adenokarcinom plic. CONFIRM-Cytokeratin-7 VENTANA 790-4462

počet falešně pozitivních nálezů na CT. V Evropě zatím není celoplošný screening bronchogenního karcinomu u vysoce rizikové části populace doporučován ani hrazen.

Diagnostika

Základní diagnostika karcinomu plic sestává z anamnézy, klinického vyšetření a zobrazovacích metod, které mohou vyslovit podezření na karcinom plic. Definitivní diagnóza se stanovuje ale až na základě histologického a/nebo cytologického vyšetření. Rozsah nádorového onemocnění se hodnotí podle mezinárodní klasifikace a z ní odvozených klinických stadií. Posuzuje se velikost nádoru, postižení regionálních lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Prognóza pacientů závisí na stadiu onemocnění. Pětileté přežití se pohybuje kolem 19 % a mění se v závislosti na pohlaví, stadiu onemocnění, morfoloickém typu nádoru. V době diagnózy se asi v 75 % jedná o onemocnění lokálně pokročilé či generalizované, kdy jsou již přítomny vzdálené metastázy.

Dělení karcinomu plic

Podle biologických vlastností a terapeutického přístupu můžeme karcinom plic rozdělit na 2 základní skupiny.

Malobuněčný karcinom (small cell lung cancer, SCLC) plic tvoří 15–20 % všech plicních nádorů. Je charakteristický svým agresivním chováním, které se projevuje rychlým růstem a časou tvorbou metastáz. Léčba pacientů je převážně systémová. Pacienti dobře odpovídají na léčbu chemoterapií a radioterapií. Odpověď je však limitována a pacienti časně progredují. Možnosti chirurgické léčby jsou omezené.

Druhou skupinou je nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer, NSCLC), který tvoří převážnou většinu plicních nádorů (80–85 %). Vyznačuje se pomalejším růstem. V závislosti na stadiu onemocnění je možná chirurgická léčba. Se zvyšující se pokročilostí a stadiem onemocnění se přidává v různém rozsahu a režimu chemoterapie a radioterapie. Nemalobuněčný karcinom plic je heterogenní skupina nádorů. Pouhá obecná

diagnostika NSCLC není již v dnešní době dostačující. Je nutná další morfoloická a molekulárně genetická diagnostika, která přesně vyspecifikuje histologický podtyp nádoru a určí možnou přítomnost řídicích mutací nebo biomarkerů a rozhodne tak o nejvhodnějším léčebném postupu.

Morfoloická diagnostika NSCLC se provádí histologickým a/nebo cytologickým vyšetřením. Nejčastěji zastoupené podtypy jsou: adenokarcinom, velkobuněčný a dlaždicobuněčný karcinom. Pacienti se stejným morfoloickým podtypem mohou mít ale různé odpovědi na stejný protinádorový lék. Příčinou jsou genetické změny v nádorových buňkách. Pokrokem v technologii biologické detekce se rozšiřují možnosti molekulární typizace lidského genomu a umožňují pacientům individualizovanou léčbu na základě genetických změn detekovaných molekulárně genetickým vyšetřením. Cílem je identifikovat markery, které mohou stanovit prognózu a optimální typ terapie.

Molekulárně genetická diagnostika zahrnuje imunohistochemické vyšetření (IHC), fluorescenční in situ hybridizaci (FISH), PCR (polymerase chain reaction) a sekvenování nové generace (NGS). Dle americké společnosti NCCN (National Comprehensive Cancer Network) je doporučeno vyšetřovat 9 genů, a to EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET, HER2, KRAS. V ČR se reflexně (automaticky) vyšetřuje mutace EGFR, ALK, ROS1 a membránová exprese PD-L1. Stanovení dalších potencionálních molekulárních markerů (KRAS, BRAF, PIK3CA, RET, MET, NTRK 1, 2, 3 apod.) je na vyžádání onkologa. Přítomnost somatických mutací (mutace, které se nedědí od rodičů a nepřenášejí se do dalších generací) je spojena s lepší odpovědí na cílenou léčbu, která působí na subcelulární úrovni s cílem ovlivnit signální dráhy u těchto nádorů. Zdrojem materiálu mohou být bioptické vzorky nádorové tkáně,



případně lze použít sputum nebo bronchoalveolární lavážní tekutinu (BALT). V případě, že není možný odběr vzorku tkáně, lze využít i tzv. tekutou biopsii. Jedná se o vzorek plazmy pacienta, ze kterého se izoluje volně cirkulující nádorová DNA, která se uvolňuje do periferní krve z nádoru.

(R)evoluce v léčbě karcinomu plic

Léčba karcinomu zahrnuje léčbu chirurgickou, radioterapii, systémovou léčbu, chemoterapii, cílenou biologickou léčbu nebo imunoterapii. Rozsah a volba nevhodnějšího způsobu léčby závisí na několika faktorech. Na jedné straně je to morfologický typ nádoru, stadium onemocnění, lokalizace metastáz, rychlost progresu, přítomnost řídících mutací, výše exprese PD-L1 nebo celková nádorová zátěž. Na straně druhé stojí pacient. Hodnotí se jeho výkonnostní stav dle ECOG (celkový stav a stav tělesné výkonnosti), přítomnost a závažnost komorbidit, zázemí pacienta. Klade se taky veliký důraz na pacientova přání a preference.

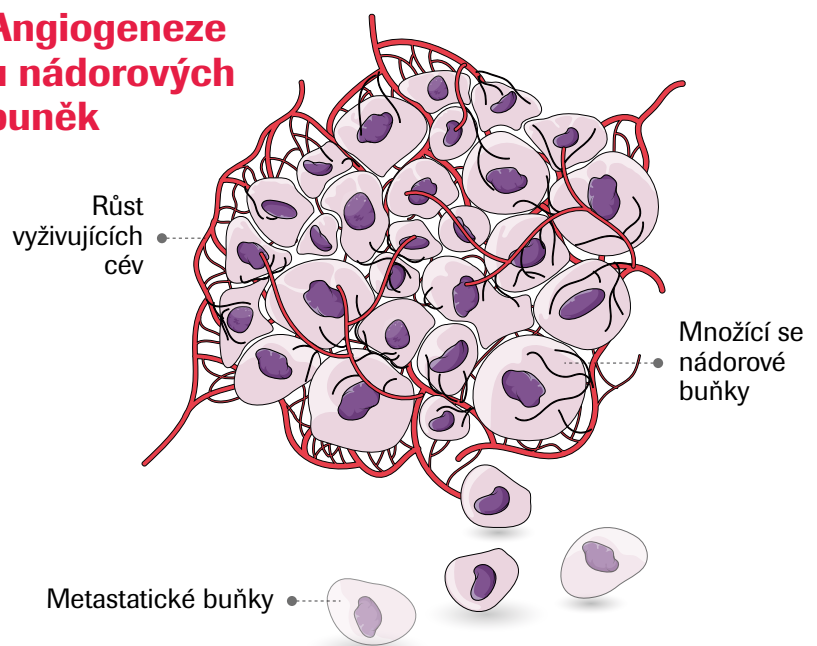
V 70. letech 20. století byla diagnostika karcinomu plic omezená pouze na 2 základní morfologické typy nádorů – NSCLC a SCLC.

Názory na léčbu nemalobuněčného karcinomu plic se postupně vyvíjely. Před rokem 1980 byl nemalobuněčný karcinom plic považován za nádor, který chemoterapii odolává a pro tuto léčbu není vhodný. V letech 1980–1990 se do léčby zavedla cytostatika **cisplatina** a **karboplatina** a vzrostlo procento nemocných, u nichž došlo ke zmenšení nádoru a oddálení úmrtí. Medián celkového přežití (mOS) se pohyboval kolem 8–10 měsíců. Postupně se začíná nemalobuněčný karcinom plic dělit na menší podskupiny (dlaždicobuněčný a nedlaždicobuněčný karcinom) v závislosti na morfologii nádoru a do léčby jsou

zařazena tzv. cytostatika III. generace (mOS 10–11 měsíců). Začátkem nového tisíciletí se k chemoterapii přidává biologická léčba v podobě inhibitorů signální dráhy VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). VEGF společně se svými receptory, hlavně VEGFR-2, hraje klíčovou roli v růstu nádoru, angiogenezi a metastazování (Obr. 2). Základní představitelé inhibitorů signální dráhy VEGF jsou bevacizumab a ramucirumab. Jedná se o monoklonální protilátky, které svým působením vedou k regresi nádorové cévní sítě, brání vzniku nových, a tím inhibují růst nádoru. Přidání bevacizumabu k chemoterapii vedlo k prodloužení PFS (doby do progresu) a střední doba přežití pacientů se zvyšuje na něco málo přes rok (mOS 12–14 měsíců). Neustálý rozvoj v diagnostice a pokroky v technologiích biologické detekce rozšiřují možnosti zjištění genetických změn pomocí molekulární typizace lidského genomu. Zejména u adenokarcinomů se doporučuje testování nádorové tkáně na přítomnost genetických změn. Začátkem nového tisíciletí se postupně do praxe zavádí molekuly cílené léčby – inhibitory tyrosinkinázy (TKI), které působí na nádorovou buňku na subcelulární úrovni s cílem

ovlivnit signální dráhu nádoru s touto genetickou změnou, např. vazbou na receptory buněk blokují signální dráhy do buněčného jádra. Nejdelší zkušenosti jsou s léčbou pacientů s přítomnou aktivační somatickou mutací genu EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru). Nachází se cca u 10–15% pacientů kavkazské populace, výskyt je nejvyšší u žen, nekuřáků a pacientů s adenokarcinomem. V současnosti jsou k dispozici EGFR TKI 1. generace reverzibilních TKI – erlotinib a gefitinib, 2. generace ireverzibilních EGFR TKI – afatinib a dakomitinib a 3. generace – osimertinib. Dalšími podskupinami nemalobuněčných neskvamózních karcinomů plic, kde cílená léčba zásadně změnila přístup k léčbě, jsou karcinomy s přestavbou genů ALK a ROS1. Translokace genu ALK (anaplastické lymfomové kinázy) bývá přítomná u 2–7% pacientů s adenokarcinomem plic. Nejčastěji je prokazována přestavba genů EML-4 a ALK na chromozomu 2p. Standardní popis pacienta s karcinomem plic tady ale neplatí. Přestavby ALK postihují s lehkou převahou ženy (55% vs. 45% muži) mladšího věku. V převážné většině se jedná o nekuřačky nebo bývalé kuřačky. U více než třetiny pacientů

Angiogeneze u nádorových buněk



▲ Obr. 2: Angiogeneze krevních cév nesoucích hemoglobin a růstový faktor VEGF, způsobující buněčnou proliferaci. Tvorba maligních buněk. Ilustrace Shutterstock, autor Art of Science

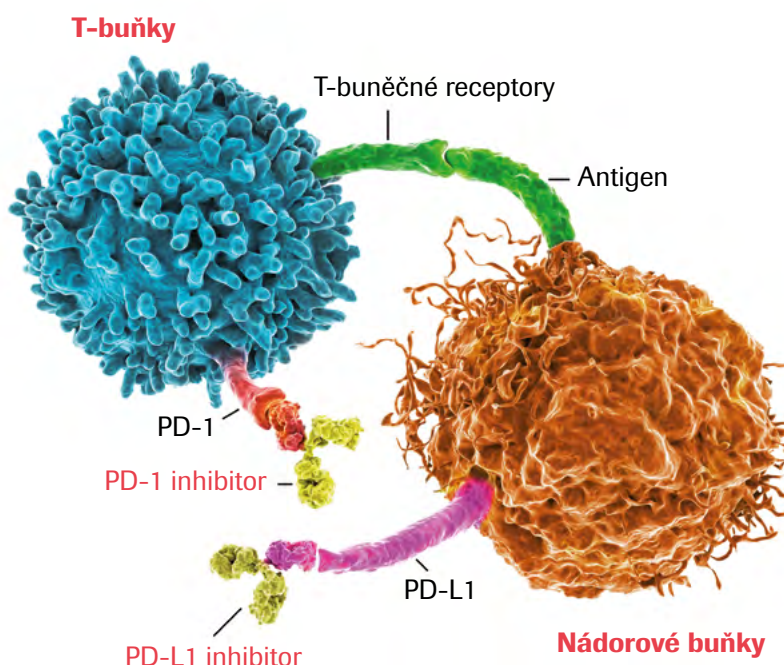


jsou v době diagnózy přítomné metastázy do centrálního nervového systému, což je spojené se zvýšenou morbiditou a signifikantním zhoršením kvality života. K léčbě pacientů máme k dispozici ALK TKI 1.–3. generace (alektinib, brigatinib, krizotinib, ceritinib, lorlatinib). Tyrosinkinázové inhibitory vyšší generace se vyznačují lepším průnikem přes hematoencefalickou bariéru do CNS, kde působí na mozkové metastázy – redukuje jejich počet, velikost a zabraňují vzniku nových. Zahájením léčby vyšší generací inhibitorů ALK je možno docílit až 3násobného prodloužení doby do progresse (doba, po kterou je pacient živ a nemá známky progresse nádoru), a tím i několikanásobného prodloužení celkového přežívání, snížení rizika smrti a zlepšení kvality života proti ALK TKI 1. generace anebo chemoterapii. Podobnou charakteristiku má i populace pacientů s průkazem fúzního genu ROS1. Gen ROS1 je transmembránový gen tyrosinkinázové rodiny inzulinových receptorů, umístěný na q21 chromozomu 6. Jeho přestavba se vyskytuje u 1–2% pacientů s NSCLC, a to především u mladých žen, nekuřáček s adenokarcinomem. Až u 40% pacientů s ROS1 + NSCLC nacházíme mozkové metastázy hned při diagnóze onemocnění a u zbývajících skupiny pacientů často dochází k progresi do CNS v dalším průběhu choroby. Rovněž u této skupiny pacientů se pomocí dostupné cílené léčby (krizotinib, entrectinib) daří prodloužovat mOS. Z další cílené léčby jsou k dispozici molekuly, které cílí na mutovaný gen BRAF a fúzní gen NTRK. Cílená léčba u řady dalších řídicích mutací (např. KRAS, RET, HER2) je v klinickém zkoušení nebo není zatím u nás dostupná. Ve snaze o dosažení lepších léčebných výsledků se vedle vývoje nových přípravků také zkouší i kombinace léků, které svoji účinnost již prokázaly v monoterapii.

Další naděje a šanci pro nemocné s NSCLC dosáhnout dlouhodobou léčebnou odpověď přináší imunoterapie. Do klinické praxe byla zavedena poměrně

nedávno. Imunoterapie kontrolních bodů (checkpoint inhibitorů) se stala klíčovým průlomem v léčbě karcinomu plic. Je určena pro pacienty s dlaždicobuněčným i nedlaždicobuněčným karcinomem plic a je lékem první volby u pacientů bez průkazu řídicích mutací. Na rozdíl od jiných léčebných modalit není zaměřena na nádor samotný, ale využívá přirozené schopnosti imunitního systému pacienta. Imunoterapie je tedy založená na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce. Cílem léčby jsou povrchové antigeny přítomné na nádorových buňkách a imunitních buňkách.

správné fungování imunoterapie je zásadní správný výběr pacienta. Při rozhodování o léčebné strategii se zvažuje několik faktorů, ze kterých je klíčovým výkonostní stav pacienta (PS – performance status). Nástup léčebné odpovědi nastává až po určitém čase a trvá i po přerušení léčby nebo jejím předčasném ukončení. Při použití checkpoint inhibitorů se můžeme setkat s pojmem pseudoprogrese (zvětšení velikosti léze nebo vznik nových lézí), ale nejedná se o progresi samotného nádoru. Ke správné interpretaci je potřeba brát zřetel na klinický stav pacienta, který může být právě naopak



▲ Obr. 3: Inhibitory imunitního kontrolního bodu v léčbě rakoviny. Inhibitory PD-1 receptoru nebo ligandu PD-L1 zabraňují vazbě PD-1/PD-L1 a umožňují T-buňkám zůstat aktivní. Ilustrace Shutterstock, autor Kateryna Kon

Jejich blokáda vede k obnově imunitní reakce proti nádorovým buňkám (Obr. 3). V praxi jsou běžně používány protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab, pembrolizumab, protilátky proti jeho ligandu PD-L1 (antiPD-L1 protilátky) – atezolizumab a durvalumab, dále monoklonální protilátky blokující CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen -4) – ipilimumab a tremelimumab. Řada dalších protilátek, např. proti inhibičnímu receptoru TIGIT, je momentálně v klinickém zkoušení. Pro

zlepšení. Nezodpovězená otázka zůstává u chybějících prediktivních biomarkerů. Za jeden z prediktorů účinnosti se považuje exprese PD-L1. Pravděpodobnost dlouhodobé léčebné odpovědi se zvyšuje s narůstající vyšší exprese PD-L1. Limitací jsou různé metodiky používané při stanovení exprese PD-L1, odlišná výše exprese v různých částech nádoru či metastáz nebo její kolísání v průběhu života nádoru a léčby. Dalším možným prediktorem účinnosti, který budí zájem, je mutační nálož nádoru – TMB. Ve snaze



o dosažení lepších léčebných výsledků se imunoterapie kombinuje s jinou imunoterapií, antiangiogenní terapií a/nebo chemoterapií. Kromě pokročilého a metastatického karcinomu plic se postupně začleňuje do úvodních léčebných linií a do časných stadií onemocnění.

Malobuněčný karcinom plic je charakteristický svým agresivním chováním, rychlým růstem a časnou tvorbou metastáz. Zahájení léčby a její doporučení závisí na klinickém stadiu. Ve většině případů je odhalen až v pozdním, extenzivním stadiu (ES-SCLC), kdy je přítomna symptomatologie, včetně paraneoplastického syndromu, a často i vzdálené metastázy. I přes dobrou počáteční odpověď na chemoterapii dochází časně k relapsu onemocnění, které je ve většině případů rezistentní k další léčbě. Prognóza onemocnění je velice nepříznivá a medián

přežití se pohybuje kolem 10 měsíců. V posledních 20–30 letech probíhají intenzivní snahy o zlepšení prognózy pacientů s ES-SCLC. Řada klinických studií nových molekul nebo jejich kombinací selhala a nepřinesla prodloužení celkového přežívání ve srovnání se standardní chemoterapií. Až v průběhu posledních 2 let byla Evropskou lékovou agenturou registrována kombinace anti-PD-L1 protilátek s chemoterapií, kdy byl dosažen medián přežití více než 1 rok. Je to první léčba, která prodloužila přežívání pacientů s ES-SCLC bez významnějšího ovlivnění bezpečnostního profilu po 30 letech.

Závěr

Imunoterapie a cílená léčba změnila pohled kliniků na léčbu pacientů

s pokročilým nebo metastatickým plicním karcinomem. Samostatná chemoterapie v léčebném algoritmu je určená převážně pro paliativní léčbu. Kombinace konvenční systémové chemoterapie s cílenou léčbou nebo imunoterapií se stala standardem léčby u pokročilých, metastatických stadií karcinomu plic. Novodobá léčba onkologických pacientů se postupně ubírá směrem k precizní medicíně, která v sobě zahrnuje nové molekulárně genetické aspekty a umožňuje správný výběr vhodné léčebné metody na základě genomiky, biomarkerů a molekulárního fenotypu. Cílem je zaměřit protinádorovou léčbu bez ohledu na primární lokalizaci nádoru nebo tkáně, a to na základě specifické molekulární a terčovité struktury. Historický vývoj systémové léčby nemalobuněčného plicního karcinomu je názorným příkladem cesty k precizní medicíně.



MUDr. Ivana Nosková

ROCHE s.r.o., Pharmaceutical Division

Kontakt: ivana.noskova@roche.com

Po ukončení studií na 1. LF UK v Praze pracovala jako sekundární lékař na interním oddělení. Ve společnosti Roche působí od r. 2019 na pozici Medical Manager - Partner, kde se věnuje problematice karcinomu plic. Svůj volný čas se snaží využít aktivně v přírodě, cestováním, sportem nebo kulturou.

LITERATURA

1. Camidge DR. et al., Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1011-9.
2. Doležalová L., *Prakt. lékařem.* 2015; 11(6): 194–196.
3. Ferlay et al., Cancer incidence and mortality worldwide: Source, methods and major pattern in GLOBOCAN 2012, *Int J Cancer:* 136, E359–E386 (2015).
4. Fiala O. et al., Mutace genu EGFR u pacientů s pokročilým NSCLC, *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273.
5. Lindeman NI, et al., Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2018 Mar; 13(3):323-358.
6. Matěj R. et al., Nádory plic, Doporučený postup pro bioptické vyšetření, 2019.
7. Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.
8. Planchard D. et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29, (Suppl 4):iv192-iv237.
9. Petruželka L., Votruba J. a kol. Karcinom plic, 2. rozšířené vydání, *Praktická pneumologie.* Praha: Maxdorf; 2020. ISBN 978-80-7345-642-9. 363 stran.
10. Pešek M. a kol. *Praktická pneumologie.* Praha: Maxdorf; 2020. ISBN 978-80-7345-642-9. 363 stran.
11. Pešek a kol., *Bronchogenní karcinom.* Galén, Praha, 2002, 235 s.
12. Reck M., Management of non-small-cell lung cancer: recent developments, *Lancet* 2013, Volume 382, Issue 9893, 709-719.
13. Sandler A., Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
14. Skříčková J., Kolek V. *Základy moderní pneumoonkologie, 2. rozšířené vydání.* Praha: Maxdorf; 2017. ISBN 978-80-7345-551-4. 559 stran.
15. Tomášek J., *Onkologie – minimum pro praxi,* vydavatel Axonite 2015, ISBN 978-80-88046-01-1, str. 172-185.
16. Vašáková M. Kašák V., Kolek V., *Pneumologie, 2. rozšířené vydání.* Praha: Maxdorf s.r.o., 2014. ISBN 9788073453879. 608 stran.
17. Yoda S. et al., Targeting oncogenic drivers in lung cancer: Recent progress, current challenges and future opportunities, *Pharmacology & Therapeutics,* Volume 193, 2019, Pages 20-30, ISSN 0163-7258.
18. Wu, J., Savoiji, J. & Liu, D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 9, 19 (2016).
19. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics#:~:text=The%205%2Dyear%20survival%20rate%20for%20all%20people%20with%20all,for%20small%20cell%20lung%20cancer.>
20. [https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=76.](https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=76)