

# Nové možnosti nákladné pneumoonkologické léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v první linii dle morfologické a molekulárně genetické diagnostiky v České republice

Jana Skříčková<sup>1</sup>, Zbyněk Bortlíček<sup>2</sup>, Karel Hejduk<sup>2</sup>, Miloš Pešek<sup>3</sup>, Petr Zatloukal<sup>4</sup>, Vítězslav Kolek<sup>5</sup>, František Salajka<sup>6</sup>, Leona Koubková<sup>7</sup>, Marcela Tomášková<sup>1</sup>, Ivona Grygárková<sup>5</sup>, Libor Havel<sup>4</sup>, Michal Hrnčiarik<sup>6</sup>, Milada Zemanová<sup>8</sup>, Dimka Sixtová<sup>9</sup>, Jaromír Roubec<sup>10</sup>, Helena Čoupková<sup>11</sup>, Kateřina Košatová<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýzy LF a PŘF MU

<sup>3</sup>Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

<sup>4</sup>Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha

<sup>5</sup>Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc

<sup>6</sup>Plicní klinika, FN Hradec Králové

<sup>7</sup>Plicní klinika FN Motol, Praha

<sup>8</sup>Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

<sup>9</sup>Plicní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice

<sup>10</sup>Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

<sup>11</sup>Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

<sup>12</sup>Nemocnice Na Homolce, Praha

Současná diagnostika nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) se nemůže opírat pouze o určení, že se jedná o NSCLC bez bližší specifikace. Nutná je přesná morfologická klasifikace NSCLC a zařazení do jednotlivých podtypů (adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom...) a nutné je i genetické testování. V případě přesného stanovení morfologické a molekulárně genetické diagnózy je možno podat nemocným s NSCLC ihned po stanovení diagnózy preparáty, jejichž účinnost při splnění určitých kritérií dává předpoklad delšího přežití. Jedná se o léky ze skupiny cytostatik i o léky biologicky cílené léčby. V našem sdělení se věnujeme preparátům, které mají v České republice stanovenou úhradu pro léčbu v první linii NSCLC. Jsou to bevacizumab, pemetrexed a gefitinib.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), diagnostika, léčba pokročilého NSCLC, biologická léčba, pemetrexed.

## ***New options of expensive pneumo-oncological therapy for advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) in the first line based on morphological and molecular genetic diagnosis in the Czech Republic***

Current diagnosis of non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) cannot rest merely on the determination that it is NSCLC without providing any further specification. Accurate morphological classification of NSCLC and classification into individual subtypes (adenocarcinoma, large-cell carcinoma, squamous-cell carcinoma...) as well as genetic testing are all required. When the morphological and molecular genetic diagnosis has been accurately established, patients with NSCLC can receive agents whose efficacy, while meeting certain criteria, offers a chance of improved survival. They include both drugs from the cytostatic group and those for biologically targeted therapy. The paper deals with those agents for which the amount of reimbursement for the first-line treatment of NSCLC has been determined in the Czech Republic. They are bevacizumab, pemetrexed and gefitinib.

**Key words:** non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), diagnosis, treatment of advanced NSCLC, biological therapy, pemetrexed.

Onkologie 2012; 6(2): 79–81

### Úvod

Podle údajů z roku 2007 vykazuje v České republice bronchogenní karcinom u mužů druhou nejvyšší incidenci (91,1/100 000) ze všech maligních onemocnění a současně je u mužů nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory

(mortalita u mužů je 79,390/100 000). U žen zaznamenala incidence karcinomu plic prudký nárůst: v roce 2007 s incidencí 33,3/100 000 se karcinom plic dostal u žen na 3. místo (v roce 1980 byla incidence u žen 10/100 000). Celková incidence v roce 2007 byla v České republice

61,6/100 000. Bronchogenní karcinom bývá obvykle diagnostikován ve věku 35–85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. a 80. rokem života (1).

Z pohledu biologických vlastností lze bronchogenní karcinom rozdělit na dvě základní skupiny – **malobuněčný bronchogenní kar-**

**cinom (SCLC) a nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC).** SCLC představuje asi 20–25 % a nemalobuněčné karcinomy 75–80 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory. NSCLC zahrnuje všechny histologické typy mimo malobuněčný karcinom. Plicní nádor však může obsahovat komponentu SCLC a současně buňky jiného histologického typu. Takový nádor se označuje jako **kombinovaný karcinom**. SCLC rychle roste, brzy vytváří vzdálené metastázy, což je důvodem omezených chirurgických možností léčby. Onemocnění je obvykle senzitivní k chemoterapii a radioterapii. Doba odpovědi na léčbu ale bývá limitována. Obtížná bývá léčba recidiv nemoci. NSCLC obvykle vykazuje ve srovnání s malobuněčným karcinomem pomalejší růst, takže v praxi bývají příznivější možnosti chirurgické resekce za předpokladu, že nádor již nevytvořil metastatická ložiska. Senzitivita k chemoterapii a radioterapii bývá obvykle oproti malobuněčnému bronchogennímu karcinomu nižší (2).

Současná diagnostika nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) se nemůže opírat pouze o určení, že se jedná o NSCLC bez bližší specifikace. Nutná je přesná morfologická klasifikace NSCLC a zařazení do jednotlivých podtypů (adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom...) a nutné je i genetické testování. V případě přesného stanovení morfologické a molekulárně genetické diagnózy je možno podat nemocným s NSCLC ihned po stanovení diagnózy preparáty, jejichž účinnost při splnění určitých kritérií dává předpoklad delšího přežití (3, 4). **Jedná se o léky ze skupiny cytostatik i o léky biologicky cílené léčby.** V našem sdělení se budeme soustředit na preparáty, které mají v České republice stanovenou úhradu pro léčbu v první linii NSCLC. Jsou to bevacizumab, pemetrexed a gefitinib.

**Bevacizumab (Avastin)** je preparát, který byl jako první v České republice registrován pro léčbu nemocných s NSCLC v 1. linii dle morfologické diagnózy. Jedná se o zástupce biologicky cílené léčby, monoklonální protilátku, **kteřá blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR).** V klinických studiích byla prokázána účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v první linii v kombinaci s konvenční chemoterapií. V České republice je tento preparát k dispozici pro léčbu NSCLC od 1.3.2010, a to pro nemocné s adenokarcinomem (5).

**Pemetrexed (Alimta)** patří mezi cytostatika. Jedná se o antifolát působící najednou na více enzymatických cílů („multitargeted antifolate“),

kteřý inhibuje syntézu jak purinů, tak pyrimidinů. Pemetrexed demonstroval svoji účinnost u pokročilého NSCLC, a to jak v léčbě první (v kombinaci s cisplatinou), tak druhé linie (v monoterapii). Přípravek Alimta (pemetrexed) je od roku 2008 v České republice registrován a kategorizován pro podávání v centrech pro léčbu 2. linie NSCLC a v kombinaci s platinovým derivátem pro léčbu neresekabilního maligního pleurálního mezoteliomu bez předchozí chemoterapie. Od 1.10.2010 je pemetrexed (Alimta) v ČR registrován a kategorizován i pro 1. linii léčby v kombinaci s cisplatinou, a to pro nemocné s adenokarcinomem a velkobuněčným karcinomem (6).

**Gefitinib (Iressa)** je další možností biologicky cílené léčby pro léčbu nemocných s NSCLC v 1. linii. Jedná se o inhibitor tyrozinkinázy EGFR (receptoru epidermálního růstového faktoru). V České republice je od konce února 2011 stanovena úhrada pro léčbu v I. linii. Před podáním je nutný průkaz přítomnosti aktivační mutace genu pro EGFR. Pro toto molekulárně genetické vyšetření se využívá DNA získaná z nádorových buněk. Celá řada klinických studií ukazuje jasně, že jenom menšina nemalobuněčných karcinomů

plic vykazuje přítomnost aktivační mutace EGFR. Zastoupení této mutace se liší mezi jednotlivými nádorovými subtypy. Nejčastější je u adenokarcinomu, ale v menším procentu případů se vyskytuje i u spinocelulárního a velkobuněčného karcinomu. Zásadním problémem při vyšetřování aktivačních mutací je velmi malé množství nádorové tkáně. Proto je velmi potřebné stanovit jednotný a přesný sled jednotlivých diagnostických kroků tak, aby se nákladná léčba dostala k indikovaným nemocným s NSCLC (7, 8).

V 1. linii léčby NSCLC byla dle doporučení České onkologické společnosti zahrnuta i léčba **erlotinibem (Tarcevou)** u nemocných, kteří z objektivních důvodů nemohli podstoupit léčbu konvenční chemoterapií. Pro tuto indikaci však není dosud stanovena úhrada (9). Erlotinib je také inhibitor tyrozinkinázy EGFR.

**Tabulka 1.** Zastoupení mužů a žen v indikaci nákladné pneumoonkologické léčby dle pohlaví

Pohlaví	Ženy	Muži
Erlotinib	154 (46,8%)	175 (53,2%)
Pemetrexed	95 (52,8%)	85 (47,2%)
Bevacizumab	15 (28,3%)	38 (71,7%)
Gefitinib	14 (51,9%)	13 (48,1%)

**Tabulka 2.** Biologická a nákladná pneumoonkologická léčba dle věku

	Erlotinib	Pemetrexed	Bevacizumab	Gefitinib
Počet	329	180	53	27
Průměr	71 let	62 let	58 let	67 let
Medián	73 let	63 let	58 let	69 let
Min – Max	28–90 let	26–86 let	32–79 let	48–88 let

**Tabulka 3.** Biologická a nákladná pneumoonkologická léčba dle morfologické diagnózy

Histologický typ	Erlotinib	Pemetrexed	Bevacizumab	Gefitinib
Adenokarcinom+BAC	190 (57,8 %)	160 (88,9 %)	48 (90,6 %)	22 (81,5 %)
Epidermoidní	97 (29,5 %)	5 (2,8 %)	0 (0 %)	2 (7,4 %)
Nespecifikovaný NSCLC	38 (11,5 %)	9 (5,0 %)	1 (5,7 %)	2 (7,4 %)
Velkobuněčný	3 (0,9 %)	5 (2,8 %)	2 (3,8 %)	0 (0 %)
Adenosquamózní	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)	0 (0 %)	1 (3,7 %)

**Tabulka 4.** Biologická a nákladná pneumoonkologická léčba dle mutace

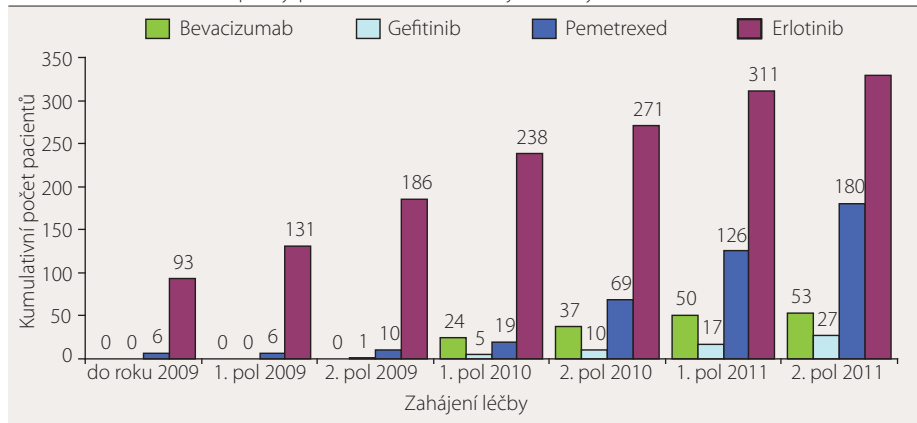
	Mutace prokázána	Mutace neprokázána	Neprovedeno (výsledek neuveden)
Erlotinib	27 (3,3 %)	41 (12,5 %)	277 (84,2 %)
Pemetrexed	7 (3,9 %)	70 (38,9 %)	103 (57,2 %)
Bevacizumab	0 (0 %)	7 (13,2 %)	46 (86,8 %)
Gefitinib	27 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

**Tabulka 5.** Stav výkonnosti v době zahájení nákladné pneumoonkologické léčby

PS v době zahájení léčby	PS 0	PS 1	PS 2	PS 3
Erlotinib	20 (6,1 %)	115 (35,0 %)	184 (55,9 %)	10 (3,0 %)
Pemetrexed	35 (19,4 %)	136 (75,6 %)	9 (5,0 %)	0 (0 %)
Bevacizumab	27 (50,9 %)	25 (47,2 %)	1 (1,9 %)	0 (0 %)
Gefitinib	6 (22,2 %)	19 (70,4 %)	2 (7,4 %)	0 (0 %)

**Tabulka 6.** Kuřáctví a nekuřáctví nemocných léčených nákladnou pneumoonkologickou léčbou

Kouření	Kuřák	Bývalý kuřák	Nekuřák
Erlotinib	104 (31,6 %)	119 (36,2 %)	106 (32,2 %)
Pemetrexed	75 (41,7 %)	46 (25,6 %)	59 (32,8 %)
Bevacizumab	22 (41,5 %)	12 (22,6 %)	19 (35,8 %)
Gefitinib	4 (14,8 %)	10 (37,0 %)	13 (48,1 %)

**Obrázek 1.** Kumulativní počty pacientů dle data zahájení léčby

## Soubor nemocných

V pneumoonkologických centrech bylo v 1. linii léčby NSCLC výše uvedenými preparáty od roku 2005 léčeno 589 nemocných, od kterých jsou k dispozici potřebné údaje v registru TULUNG. Do tohoto počtu je zahrnuta i léčba erlotinibem. Pro analýzu byli vybráni ti nemocní, kteří splňují následující podmínky: Mají uvedenou léčbu pemetrexedem, bevacizumabem, gefitinibem či erlotinibem v 1. linii léčby a mají korektně vyplněny tyto parametry: pohlaví, datum narození, kouření, histologický a/nebo cytologický typ primárního nádoru, PS v době zahájení léčby, datum zahájení léčby.

## Výsledky

Nejčteněji nasazeným preparátem v 1. linii do 31. 12. 2011 je erlotinib, celkem u 329 pacientů. V roce 2011 byl ale indikován do 1. linie pouze u 58 nemocných. Druhým nejčteněji nasazeným preparátem je pemetrexed, celkem u 180 pacientů. Celkem 53 pacientů má záznam o léčbě bevacizumabem v 1. linii, z nichž 44 pacientů má záznam o léčbě v kombinaci s chemoterapií (nejčastěji jsou to karboplatina + paklitaxel – 21 pacientů a cisplatina + gemcitabin – 8 pacientů). Kumulativní počty léčených jsou dobře znázorněny na následujícím obrázku (obrázek 1).

Tabulka číslo 1 velmi dobře znázorňuje zastoupení mužů a žen. Nejčastěji používaným preparátem u žen je pemetrexed a u mužů bevacizumab.

Pokud se týká věku, tak nejstarší nemocní byli ti, kterým byl podáván erlotinib a nejmladší ti, kterým byl podáván bevacizumab (tabulka 2).

Morfologická diagnóza nemocných léčených jednotlivými preparáty je patrná z tabulky číslo 3. U nemocných léčených pemetrexedem (88,9%), bevacizumabem (90,6%) a gefitinibem (81,5%) převládá adenokarcinom. U nemocných léčených erlotinibem byl zastoupen pouze u 57,8% pacientů.

U všech 27 nemocných, kteří byli léčeni gefitinibem, byla prokázána aktivační mutace EGFR. Ta ale byla prokázána i u 3,3% nemocných léčených erlotinibem a u 3,9% léčených pemetrexedem (tabulka 4).

Nejlepší stav výkonnosti byl u nemocných léčených bevacizumabem (tabulka 5).

V tabulce 6 je znázorněn kuřácký návyk. Mezi nemocnými léčenými gefitinibem převládali nekuřáci a bývalí kuřáci. Nejvíce kuřáků bylo mezi pacienty, kteří dostávali pemetrexed a bevacizumab.

Interpretace doposud dosažených výsledků léčby je velmi složitá, protože každý z výše uvedených preparátů je pacientům v České republice dostupný různě dlouhou dobu. Výsledky jsou zpracovány na základě údajů o nemocných k 1.10.2011. Byla užitá metodika podle Kaplan-Meiera.

Nejdéle je dostupný v České republice erlotinib (od prosince 2005). V první linii léčby NSCLC byl podán u 309 nemocných a bylo dosaženo mediánu přežití 7,2 měsíce od zahájení léčby.

Bevacizumab v první linii léčby neskvamózního NSCLC v kombinaci platinového derivátu a cytostatika třetí generace je českým nemocným k dispozici od 1.3.2010. U 56 léčených

nemocných bylo dosaženo mediánu přežití 16,0 měsíců.

Pemetrexed je v České republice užíván v první linii léčby nemocných s adenokarcinomem a velkobuněčným NSCLC od 1.10.2010. U skupiny 133 léčených nemocných bylo dosaženo mediánu přežití 12,5 měsíce.

Nejpozději se stal českým pacientům dostupný gefitinib (v únoru 2011). U 28 léčených nemocných k 1.10.2011 nebylo proto dosaženo mediánu. Předpokládané 6měsíční přežití (95% CI) k výše uvedenému datu je 71,2% (49,1; 93,3).

## Diskuze a závěr

Na stručném shrnutí léčby NSCLC v 1. linii preparáty, jejichž podání je vázáno na přesnou morfologickou a genetickou diagnostiku, lze demonstrovat úskalí této nákladné léčby.

To, že se v České republice objevuje v 1. linii léčby erlotinib, je způsobeno tím, že do února 2011 neměl stanovenou úhradu gefitinib a erlotinib byl k dispozici jako jediný inhibitor tyrozin kinázy EGFR.

V podstatě bez problémů je v první linii zahajována léčba pemetrexedem, protože stačí přesná morfologická diagnóza a lék patří mezi „centrové léky“, tedy hrazené mimo paušál.

Složitější je situace u bevacizumabu, protože i když je stanovena přesná diagnóza adenokarcinomu, léčbu je hrazena z paušálu pracoviště, což činí podání méně dostupným.

Výše uvedené výsledky léčby erlotinibem, bevacizumabem, pemetrexedem a gefitinibem, které jsou ovlivněny různou délkou možnosti využití preparátů v České republice, ukazují, že výsledky léčby nemocných s NSCLC jsou v České republice srovnatelné s výsledky registračních studií.

Limitujícím v případě gefitinibu je i při dostupnosti molekulárně genetických vyšetření především zisk kvalitního biotického vzorku a nízká frekvence mutací u bílé rasy. Aby nedocházelo ke zbytečným časovým prodlevám před zahájením léčby, je zapotřebí součinnost pneumologů ambulantních specialistů, pneumologů – bronchologů, pneumologů – pneumoonkologů s patologií a molekulárními genetiky.

*Poděkování*

*Poděkování patří všem patologům a molekulárním genetikům pneumoonkologických center, bez jejichž práce by nebyla nemocným přístupná léčba vázaná na přesnou morfologickou a molekulárně–genetickou diagnózu.*

## Literatura

1. <http://www.svod.cz>.

2. Ginsberg RJ. Lung Cancer. London: BC Decker Hamilton; 2002.

3. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3: 1468–81.

4. Sculier J, Pand Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer, Eur Respir J 2009; 33: 915–930.

5. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomized, double-blind multicentre Phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 25 (18S) (2007) (Abstract LBA7514).

6. Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, Gans SJM, Visseren-Grul C, Peterson C. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: A risk-benefit analysis of a large phase III study. European Journal of Cancer 2009; 45(13): 2298–2303.

7. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). Ann Oncol 2008; 19(Suppl. 8) LBA2.

8. Pešek M, Skříčková J, Kolek V, a kol. Výsledky klinického hodnocení účinnosti a toxicity gefitinibu v rámci programu časného přístupu u nemalobuněčného karcinomu plic v České republice. Stud Pneumol. Phtiseol 2009; 69: 62–68.

9. Skříčková J, Pešek M, Zatloukal P, Kolek V, Koubková L, Salajka F, Štícha M, Tomášková M, Kadlec B. Erlotinib in patients with

advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Results on 973 patients from Tarceva Register of Czech Republic. Journal of Thoracic Oncology 2010; 5(Suppl. 1): S88-S89.

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2012

---

**prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.**

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU

a FN Brno Bohunice

Jihlavská 20, 625 00 Brno

[jskric@fnbrno.cz](mailto:jskric@fnbrno.cz)

---