

Nemalobuněčné karcinomy plic – koncertantní novinky v diagnostice i terapii

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

V tomto čísle našeho časopisu seznamujeme čtenáře s nově přicházejícími změnami v diagnostice a léčbě nemalobuněčných karcinomů plic. Úměrně tomu, jak přibývá léčebných modalit ve všech léčebných liniích, rostou nároky na přesnou a podrobnou diagnostiku těchto onemocnění, která jsou stále ještě ve většině zemí diagnostikována drtivou většinou jako onemocnění lokálně pokročilá či metastazující.

V letošním roce byla publikována nová WHO klasifikace zhoubných nádorů plic. V porovnání s klasifikací z roku 2004 dosud užívanou, která byla v roce 2011 doplněna o dokumenty IASLC/ATS/ERS, které se týkaly změny klasifikace adenokarcinomů, nové klasifikace malých biopsií, cytologických výsledků vyšetření a odlišného přístupu ke klasifikaci resektovaných karcinomů.

V nové klasifikaci, kterou porovnáváme s klasifikací předchozí a s dokumenty odborných společností v jednom z následujících článků, se především více doporučuje využívat imunohistochemických vyšetření za účelem exaktního stanovení morfologického typu nádorů. Tato vyšetření umožňují zaměřit přesněji systémovou léčbu a rovněž omezit procento blíže neklasifikovatelných nemalobuněčných karcinomů plic – NSCLC-NOS.

Nová klasifikace klade rovněž zvýšený důraz na využívání genetických vyšetření nádorové tkáně za účelem využití průkazu řídících mutací pro volbu molekulárně cílené léčby. Do praxe se tak dostávají nejen inhibitory tyrozinkinázy EGFR a EML-4 ALK 1. generace – gefitinib, erlotinib a krizotinib, ale i cílené inhibitory II. generace EGFR afatinib a EML-4 ALK – ceritinib. V blízké době můžeme očekávat přístup k inhibitorům generace třetí, ale i rozšíření indikací dosavad-

ní cílené léčby o nemocné s některými méně obvyklými mutacemi *EGFR* a s translokacemi genu *ROS1*.

V klinické praxi můžeme očekávat i rozšíření opakovaných biopsií nádorů s morfologickým a genetickým vyšetřením změn navozených předchozí biologickou léčbou a také využití te-
kutých biopsií za účelem získání podkladů pro indikace molekulárně cílených léků vyšších generací nebo jiných systémově účinných preparátů.

Změny můžeme v brzké době očekávat i v oblasti TNM klasifikace plicních karcinomů. Jsou navrženy další subspecifikace deskriptorů T1 na T1a, T1b a T1c, T2 na T2a a T2b a některých jejich charakteristik a změny charakteristik deskriptorů T3 a T4. Podobně dojde k dalšímu rozdělení a vzniku dalších kategorií deskriptorů v N i M kategoriích.

Rozvoj zobrazovacích vyšetřovacích metod s sebou přináší další možnosti získávání informací o některých funkčních charakteristikách nádorů, jako jsou jejich vaskularizace, metabolické aktivity či buněčnost, a jejich změny v průběhu různých léčebných postupů. Hodnocení léčebných odpovědí v průběhu protinádorové léčby využívá především RECIST kritéria, nebo kritéria WHO. Tato hodnocení jsou zaměřena výlučně na vyhodnocení změn velikosti nádorů. K hodnocení efektu nákladné léčby centrovými léky lze využívat i pozitronovou emisní tomografii s využitím jiných izotopů než ¹⁸F deoxyglukózy a s hodnocením efektu léčby podle kritérií PERCIST. Další možnosti nabízejí novější vyšetřovací metody, jako výpočetní tomografie s duální energií, dynamické CT zesílené kontrastem a různé metody založené na vyšetřování magnetickou rezonancí.

Imunoterapie nemalobuněčných karcinomů plic je nová léčebná metoda, která se dostává do popředí, zejména u pokročilých skvamózních i neskvamózních karcinomů, s navrženou úhradou pro II. linii léčby. Je pravděpodobné, že si používání cílených protilátek proti receptorům PD-1 a PD-L1 či dalším, vyžádá i vyšetřování tzv. imunoskóre intenzity exprese těchto ligandů a tak vzniknou další požadavky na specializovaná imunohistochemická vyšetření, na rozšíření nové klasifikace zhoubných nádorů plic o tuto kategorii, a v klinické praxi pak nároky na získávání větších objemů biopsií odebíraných tkání, aby bylo možno u každého nádoru získat všechny informace potřebné pro indikaci nejen chemoterapie, ale i molekulárně či imunologicky cílených léčebných postupů.

Měření léčebné odpovědi na imunoterapii vyžaduje vlastní kritéria hodnocení, tzv. Immune-Related Response Criteria (irRC). Typy léčebné odpovědi a jejich kinetika se liší od léčebných odpovědí na jiné modalit. Tak například bylo pozorováno, že k léčebným odpovědím na ipilimumab docházelo pomaleji, a že k léčebným odpovědím docházelo až po období stabilizované nemoci a nebo dokonce po předchozích klinických známkách progresu nádoru (ve smyslu jeho zvětšení či po manifestaci nového ložiska). Posun klinické aktivity je vysvětlován jako produkt času potřebného pro aktivaci imunitní odpovědi. K podobným situacím dochází často po aplikaci protinádorových léčebných vakcín. Ze srovnávání studie kritérií RECIST a irRC při hodnocení léčebné odpovědi maligního melanomu na penetrolizumab vyplynulo, že RECIST podhodnocuje léčebnou odpověď na imunoterapii u významného procenta nemocných.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., pesek@fnplzen.cz

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň, dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(1): 5–6

V současnosti ještě nejsou kritéria irRC přijímána regulátory zdravotní péče. Výsledky studie, která vedla FDA ke schválení nivolumabu pro léčbu skvamózních karcinomů plic, byly postaveny na hodnocení pomocí dosud užívaných hodnotících kritérií RECIST. U maligního melanomu prokázala kritéria irRC výrazně vyšší frekvenci 1letého přežití než kritéria RECIST.

Každá nová léčebná metoda přináší s sebou kromě účinků žádoucích i účinky vedlejší. U některých léků z oblasti léčby molekulárně cílené bývají některé z nežádoucích účinků zároveň prediktivními faktory pro lepší účinnost této léčby. Imunoterapie monoklonálně protilátkami má v porovnání s chemoterapií i s léčbou molekulárně cílenou zcela jiné spektrum nežádoucích účinků, které mohou být ve svých důsledcích závažné. Některé probíhají manifestně se závažnou

symptomologií a bez včasného léčebného zákroku mohou nemocného ohrozit na životě. Jiné probíhají skrytě a lze je včas odhalit jen pečlivými laboratorními kontrolami. I zde však mohou mít tyto změny přinášet obtíže, které se nemocnému zprvu nemusí jevit jako závažné. Také zde je naléhavě zapotřebí instruovat nejen nemocného, ale i jeho partnera, za účelem minimalizace rizika této nové terapie.

V předloženém čísle časopisu se setkáte nejen s novými trendy morfologické a TNM klasifikace, ale i s aktuálními doporučeními pro léčbu stadií III. nemalobuněčných karcinomů plic. Budete mít možnost seznámit se s výsledky nově zavedené udržovací léčby neskvamózních plicních karcinomů, chceme Vás seznámit i s novinkami v oblasti molekulárně cílených léků, které zásadně mění obraz donedávna velmi

nepříznivého průběhu některých karcinomů plic, jejichž DNA obsahuje tzv. řídící mutace.

Konečně bychom Vám rádi poskytli nové informace z oblasti imunoterapie skvamózních i neskvamózních karcinomů plic.

V současnosti jsme účastníky akceleračního vývoje v oblasti diagnostiky i terapie nemalobuněčných karcinomů plic. Nové vyšetřovací metody a nové léky představují nové nástroje v dosavadním orchestru léčebné péče, změny klasifikací a hodnotících kritérií představují nová pravidla, kterými se při výběrech nástrojů a jejich kombinací musíme řídit. Podaří-li se nám využívat rejstříků nových nástrojů v rámci harmonicky fungujícího diagnosticko-terapeutického orchestru, přinesou nové výsledky nepochybně další významný profit i nové naděje řadě závažně stonajících nemocných.