

Pokračovací udržovací léčba pemetrexedem u nemocných s nemalobuněčným karcinodem plic v České republice

Jana Skříčková¹, Kateřina Fröhlich², Matyáš Kuhn², Zbyněk Bortlíček², Karel Hejduk², Miloš Pešek³, Vítězslav Kolek⁴, Ivona Grygárková⁴, Leona Koubková⁵, Markéta Černovská⁶, Marcela Tomíšková¹, Jaromír Roubec⁷, Libor Havel⁸, František Salajka⁹, Milada Zemanová¹⁰, Helena Čoupková¹¹, Dimka Sixtová¹², Monika Šatánková¹, Miloslav Mareš⁵

¹Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

²Institut biostatistiky a analýzy, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

⁴Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc

⁵Plicní klinika FN Motol, Praha

⁶Plicní klinika, Thomayerova nemocnice, Praha

⁷Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

⁸Klinika pneumologie a TBC, Nemocnice Bulovka, Praha

⁹Plicní klinika, FN Hradec Králové

¹⁰Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

¹¹Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

¹²První plicní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Karcinom plic zaujímá přední místa jak v incidenci, tak v mortalitě nádorových onemocnění celosvětově i v České republice. V posledních letech zaznamenala léčba NSCLC prudký rozvoj. Již v době stanovení diagnózy je snahou co nejpřesněji určit morfologickou diagnózu a pokud je to indikováno, provést genetické testování. Toto platí především o nedlaždicobuněčných NSCLC. V roce 2013 byla publikovaná účinnost a bezpečnost pokračovací udržovací léčby (continuation maintenance) monoterapií pemetrexedem a díky pozitivnímu výsledku je tato léčba možná od května 2013 v České republice. V naší práci prezentujeme soubor 134 hodnocených pacientů, kteří absolvovali výše uvedenou léčbu. V reálné klinické praxi v České republice bylo dosaženo léčbou pemetrexedem v pokračovací udržovací léčbě lepších výsledků než v registrační studii a léčba byla velmi dobře snášena. Zatím medián celkového přežití (OS) byl stanoven na 23,5 měsíce.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, chemoterapie, pokračovací udržovací léčba, pemetrexed.

Continuation maintenance therapy with pemetrexed in patients with non-small-cell lung cancer in the Czech Republic

Lung carcinoma is among the leading cancers by incidence and mortality both worldwide and in the Czech Republic. In the recent years, there has been considerable progress in NSCLC treatment. Already at the time of diagnosis, efforts are made to establish the morphological diagnosis as precisely as possible and, when indicated, to perform genetic testing. This particularly applies to non-squamous NSCLC. In 2013, the efficacy and safety data of continuation maintenance monotherapy with pemetrexed were reported and, owing to the positive outcome, this treatment has been available in the Czech Republic since May 2013. Our paper presents a group of 134 evaluated patients who received the above-mentioned treatment. In real clinical practice in the Czech Republic, continuation maintenance therapy with pemetrexed achieved better results than the registration study, and the treatment was tolerated very well. So far, the median overall survival (OS) has been determined to be 23.5 months.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, continuation maintenance therapy, pemetrexed.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., jskric@fnbrno.cz

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(1): 31–36

Článek přijat redakcí: 15. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 5. 1. 2016

Tab. 1. Vstupní charakteristiky pacientů léčených preparátem pemetrexed v udržovací léčbě

Parametr	Statistika ¹	Výsledek
Věk při zahájení udržovací léčby (roky) (N=134)	N	134
	Průměr (95% IS)	63,0 (61,5; 64,5)
	Medián (Min; Max)	64,8 (24; 79)
Pohlaví (N=134)		
Žena	N (%)	67 (50,0 %)
Muž	N (%)	67 (50,0 %)

¹IS – Interval spolehlivosti

Tab. 2. Vstupní parametry (po stanovení diagnózy) pacientů léčených preparátem pemetrexed v udržovací léčbě

Parametr	Statistika ¹	Výsledek
Věk při stanovení diagnózy nemalobuněčného karcinomu plic (roky) (N=134)	N	134
	Průměr (95% IS)	62,4 (60,9; 63,9)
	Medián (Min; Max)	64,3 (24; 79)
Histologický a/nebo cytologický typ (N=134)		
Adenokarcinom	N (%)	81 (60,4 %)
Adenokarcinom s nemucinózní složkou – platné do 1. 8. 2013	N (%)	32 (23,9 %)
Adenokarcinom s mucinózní složkou – platné do 1. 8. 2013	N (%)	13 (9,7 %)
Adenokarcinom bez bronchioloalveolárního karcinomu - platné do 1. 6. 2011	N (%)	6 (4,5 %)
Bronchioloalveolární karcinom – platné do 1. 6. 2011	N (%)	1 (0,7 %)
Velkobuněčný	N (%)	1 (0,7 %)

¹IS – Interval spolehlivosti

Tab. 3. Stav před zahájením udržovací léčby pemetrexedem

Parametr	Statistika	Výsledek
Performance status (N=134)		
0	N (%)	37 (27,6 %)
1	N (%)	97 (72,4 %)
Nejlepší dosažená odpověď při léčbě kombinací pemetrexed s cisplatinou (N=134)		
CR	N (%)	1 (0,7 %)
PR	N (%)	82 (61,2 %)
SD (trvajících alespoň 6 týdnů)	N (%)	51 (38,1 %)

Úvod

Karcinom plic zaujímá přední místa jak v incidenci, tak v mortalitě nádorových onemocnění celosvětově i v České republice. Incidence NSCLC je v České republice podle dat z roku 2011 63/100 000. Zvláště u žen pozorujeme prudký nárůst. Dle morfologické diagnózy se dělí na dva základní typy, malobuněčný (SCLC) a nemalobuněčný (NSCLC). NSCLC je nejčastější histologický typ, který představuje 75–80% všech karcinomů plic. Karcinom plic je velmi často diagnostikován v pokročilém stadiu, kdy již není šance na úplné vyléčení, téměř polovina pacientů je diagnostikována ve stadiu metastatického onemocnění (stadium IV), kde jedinou možností léčby je léčba systémová (1).

Nemalobuněčný karcinom roste pomalu, později metastazuje a je málo citlivý k chemoterapii a radioterapii. K úplnému vyléčení vede pouze cesta chirurgická, pokud je nádor diagnostikován v nízkém stadiu. Vzhledem ke své biologické povaze byl pokročilý a metastazující

NSCLC považován až do roku 1980 za neléčitelný. Výsledky studií po roce 1980 prokázaly, že i pokročilé formy nemalobuněčného karcinomu reagují na léčbu chemoterapií, u některých stadií společně s radioterapií. V devadesátých letech 20. století byla do léčby zařazena tzv. **cytostatika III. generace** (*paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin*). Léčebné kombinace platinových derivátů s výše uvedenými cytostatiky se používají především v léčbě dlaždicobuněčných karcinomů (2). Při léčebné rozvaze je v současnosti snahou vybrat pro nemocného s NSCLC lék, u kterého je prokázáno, že je účinný u nádoru, který nese určité morfologické a/nebo molekulárně genetické znaky. Tento přístup se uplatňuje nejvíce u adenokarcinomů (3, 4).

Na základě morfologické diagnózy je od roku 2010 v první linii léčby adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu indikováno podání **antifolátu pemetrexedu** v kombinaci s *cisplatinou*. Léčba *pemetrexedem* se vyznačuje

přijatelnou úrovní toxicity, pokud je zároveň aplikována vitaminová suplementace kyselinou listovou a vitaminem B₁₂. Podání *pemetrexedu* je indikováno v kombinaci s *cisplatinou* v první linii léčby lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu plic, pouze u diagnosticky prokázaného adenokarcinomu nebo velkobuněčného morfologického typu. U nemocných, u kterých bylo dosaženo kontroly onemocnění, bylo prokázáno, že další udržovací léčba zlepšuje jejich přežití (5).

Velká randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s pokročilým/metastazujícím nemalobuněčným karcinodem plic (NSCLC) jiné než převážně dlaždicobuněčné histologie, nevykazujícím známky progresu onemocnění bezprostředně po ukončení čtyř cyklů léčby první linie kombinací *cisplatin/pemetrexed*, prokázala účinnost a bezpečnost **pokračovací udržovací léčby** (continuation maintenance) monoterapií *pemetrexedem* ve srovnání s přístupem „watch and wait“, za současné aplikace nejlepší podpůrné péče. Pokračovací udržovací léčba *pemetrexedem* prodloužila statisticky významně nezávisle hodnocenou střední dobu přežití bez progresu (PFS) o 1,3 měsíce (3,9 vs. 2,6 měsíce; HR 0,64 (0,51–0,81); log-rank p = 0,0002. Střední doba celkového přežití se při aktivní udržovací léčbě prodloužila o 2,9 měsíce (16,9 vs. 14 měsíců od zahájení léčby první linie); HR 0,78 (0,64–0,96); log-rank p = 0,0191) (6).

Cíl práce

Cílem naší práce bylo vyhodnotit pokračovací udržovací léčbu *pemetrexedem* u nemocných s adenokarcinodem a velkobuněčným karcinodem plic léčených od května 2013 do června 2015. Pro výsledné hodnocení dat z registru Alimta (*pemetrexed*) byly stanoveny cílové parametry odpovídající již publikovaným v registrační studii NCT00789373 (6). Primární cílový parametr hodnocení bylo celkové přežití (OS), definované jako čas od zahájení udržovací léčby do data úmrtí. Registr je společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity.

Statistická metodika

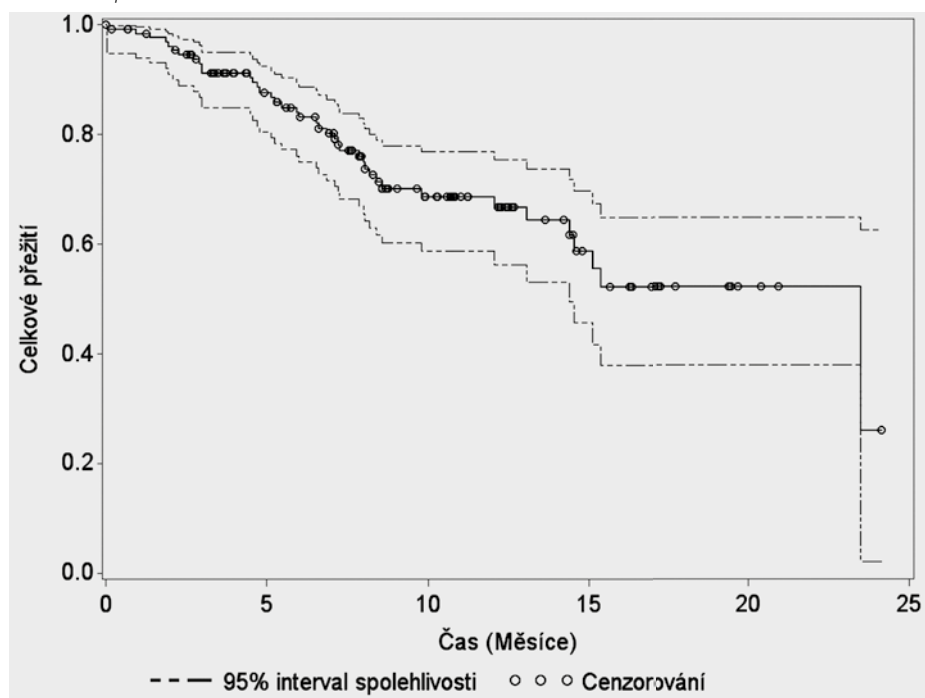
Data byla sumarizována pomocí standardních popisných statistik a frekvenčních tabulek; absolutní a relativní počet v případě kategoriálních proměnných, v případě spojitého pro-

Tab. 4. Udržovací léčba pemetrexedem

Parametr	Statistika ¹	Výsledek
Věk při začátku udržovací léčby (roky) (N=134)		
	Průměr (95% IS)	63,0 (61,5; 64,5)
	Medián (Min; Max)	64,8 (24; 79)
Věkové kategorie při začátku udržovací léčby (N=134)		
<65	N (%)	68 (50,7 %)
≥65	N (%)	66 (49,3 %)
Ukončená léčba (N=134)		
Ano	N (%)	105 (78,4 %)
Ne	N (%)	29 (21,6 %)
Doba trvání udržovací léčby (týdny) (N=105)		
	Průměr (95% IS)	19,87 (17,22; 22,52)
	Medián (Min; Max)	15,71 (3,0; 62,1)
Počet cyklů udržovací léčby (N=105)		
	Průměr (95% IS)	5,8 (5,0; 6,7)
	Medián (Min; Max)	5,0 (1; 24)
Nejlepší odpověď na léčbu (N=105)		
SD (trvajících alespoň 6 týdnů)	N (%)	56 (53,3 %)
PR	N (%)	25 (23,8 %)
PD	N (%)	19 (18,1 %)
Nehodnocena	N (%)	5 (4,8 %)
Důvod ukončení udržovací léčby (N=105)		
Progrese onemocnění	N (%)	89 (84,8 %)
Zhoršení stavu bez progrese	N (%)	4 (3,8 %)
Řádné dokončení léčebného úseku	N (%)	4 (3,8 %)
Nežádoucí účinek léčby	N (%)	3 (2,9 %)
Odmítnutí pacientem	N (%)	3 (2,9 %)
Úmrtí	N (%)	2 (1,9 %)

¹IS – Interval spolehlivosti

Obr. 1. Celkové přežití (OS) u pacientů léčených pemetrexedem (Kaplan-Meierova křivka celkového přežití) v udržovací pokračovací léčbě



měnných průměr, 95% intervaly spolehlivosti, medián a minimum a maximum. K zobrazení přežití pacientů byly použity Kaplan Meierovy křivky přežití. Nulovou hypotézou je rovnost mediánů celkového přežití (OS) v populaci čes-

kých pacientů a v populaci pacientů v registrační klinické studii. Jako referenční hodnota byla zvolena hodnota mediánu celkového přežití (OS) 13,9 měsíců z registrační studie NCT00789373 (6). Všechny analýzy a grafické výstupy byly po-

vedeny ve statistickém softwaru SAS software, verze 9.4.

Výsledky

Analýzovaný **soubor nemocných** léčených pemetrexedem v udržovací léčbě s nemalobuněčným karcinomem plic v České republice k 22. 6. 2015 představuje 158 pacientů. U 24 z nich však nebyly splněny podmínky pro zařazení do další analýzy. Podmínky byly nastaveny dle uvedené registrační studie tak, že pacienti museli před udržovací léčbou prodělat 4 cykly kombinované léčby pemetrexed + cisplatinou v 1. linii, museli mít performance status 0–1 a muselo se jednat o pacienty s adenokarcinomem nebo velkobuněčným karcinomem. Celkově je tedy do analýzy zahrnuto 134 pacientů s pokročilým karcinomem (klinická stadia IIIB a IV).

V tabulce 1 jsou charakteristiky nemocných léčených pemetrexedem v udržovací léčbě.

Z tabulky 2 jsou patrné parametry z doby stanovení diagnózy nemalobuněčného karcinomu plic.

Celkové přežití (OS)

V průběžném hodnocení k datu 22. 6. 2015 je 134 vyhodnotitelných pacientů, u kterých byl podán pemetrexed v udržovací pokračovací léčbě.

Medián celkového přežití (OS) (obrázek 1), kalkulovaného jako časový interval od zahájení udržovací léčby do data úmrtí byl stanoven na 23,5 měsíce (95% IS: 14,4 – nedosaženo). V kategorizační studii NCT00789373 (6) (N=359) bylo s léčbou pemetrexedem dosaženo mediánu OS 13,9 měsíce. Srovnání křivek celkového přežití je zobrazeno na obrázku 2.

Ze 134 pacientů byla **léčebná odpověď** stanovena u 105 pacientů. Z nich částečnou odpověď zaznamenalo 25 (23,8%) pacientů. Nejčastější odpovědí byla stabilizace onemocnění u 56 (53,3%) pacientů, bez odpovědi, tedy pouze s progresí onemocnění, bylo 19 (18,1%) pacientů. V tabulce 4 jsou údaje o nemocných v udržovací léčbě pemetrexedem.

Výskyt nežádoucích příhod a počty pacientů s nežádoucí příhodou (celkově a podle závažnosti) jsou zobrazeny v tabulce 5. Celkem 15 pacientů zaznamenalo nežádoucí příhodu při léčbě pemetrexedem, z toho u 3 došlo k život ohrožující/omezující závažné nežádoucí

Tab. 5. Nežádoucí příhody (N=23)

Parametr	Statistika ¹	Výsledek
Nežádoucí příhoda související s léčbou pemetrexedem (N=23)		
Ano	N (%)	22 (95,7 %)
Ne	N (%)	1 (4,3 %)
Délka nežádoucí příhody (dny) (N=23)	N	19
	Průměr (95% IS)	17,16 (8,72; 25,60)
	Medián (Min; Max)	8,00 (4,0; 67,0)
Byla nežádoucí příhoda závažná? (N=23)		
Ne	N (%)	17 (73,9 %)
Ano	N (%)	6 (26,1 %)
Hospitalizace v souvislosti s nežádoucí příhodou (N=23)		
Ne	N (%)	16 (69,6 %)
Ano	N (%)	5 (21,7 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (8,7 %)

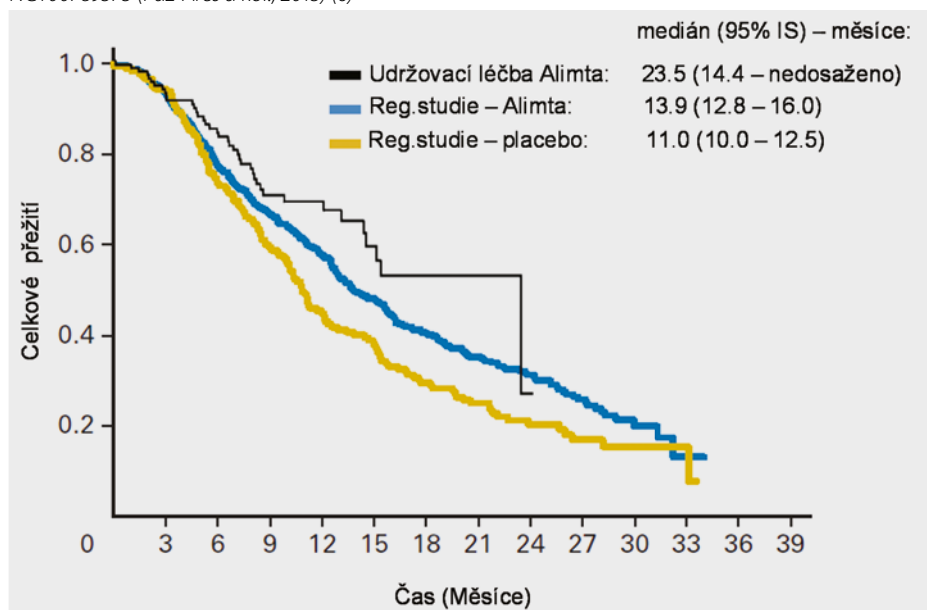
¹IS – Interval spolehlivosti

Tab. 6. Stav nemocných k 22. 6. 2015

Parametr	Statistika ¹	Výsledek
Současný stav (N=134)		
žije	N (%)	88 (65,7 %)
zemřel(a)	N (%)	40 (29,9 %)
neznámo	N (%)	6 (4,5 %)
Příčina úmrtí (N=40)		
Nádor a jeho komplikace	N (%)	39 (97,5 %)
Bez souvislosti s karcinomem plic	N (%)	1 (2,5 %)

¹IS – Interval spolehlivosti

Obr. 2. Srovnání OS u pacientů léčených pemetrexedem (registr ALIMTA v ČR) s registrační studií NCT00789373 (Paz-Ares a kol., 2013) (6)



příhodě, u 8 k závažné nežádoucí příhodě a u 8 ke střední nežádoucí příhodě (pacienti mohou mít jednu a více nežádoucích příhod).

Stav nemocných léčených udržovací pokračovací léčbou pemetrexedem k 22. 6. 2015 je patrný z tabulky 6.

Diskuze

Z výsledků vyplývá, že medián celkového přežití (OS) kalkulovaného jako časový inter-

val od zahájení udržovací léčby do data úmrtí byl 23,5 měsíce (95 % IS: 14,4 – nedosaženo). V registrační studii NCT00789373 (6) (N=359) bylo s léčbou pemetrexedem dosaženo mediánu OS 13,9 měsíce. Medián celkového přežití je tedy dle dat v registru TULUNG (společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity) u české populace vyšší a tedy i lepší

(zatím musíme však brát zřetel na to, že počet českých hodnocených pacientů je zatím menší než v registrační studii).

U 105 pacientů s ukončenou léčbou dosáhla míra odpovědi na léčbu dle kritérií RECIST nejvýše parciální remise u 25 (23,8 %) pacientů, stabilizace onemocnění u 56 (53,3 %) pacientů a k progresi onemocnění došlo u 19 (18,1 %) pacientů. To znamená, že u české populace bylo dosaženo parciální remise + stabilizace onemocnění u 81 (77,1 %) pacientů, tedy u většího podílu léčených než v registrační studii, kde byla parciální remise + stabilizace onemocnění zaznamenána u 227 (72 %) nemocných. Významně vyšší byl oproti registrační studii u pacientů z registru především podíl těch, kteří dosáhli na udržovací léčbě pemetrexedem další objektivní léčebné odpovědi ve formě parciální remise. U pacientů léčených v ČR to bylo 23,8 % nemocných, v registrační studii pak pouze 3 % pacientů (6).

Z hlediska bezpečnosti léčby se vyskytlo celkem 23 nežádoucích účinků (7 různých nežádoucích účinků) u 15 (11,2 %) pacientů. U 3 došlo k život ohrožující/omezující závažné nežádoucí příhodě u 8 pacientů došlo k závažné nežádoucí příhodě a u 8 ke střední nežádoucí příhodě. Pouze u 3 nemocných musela být léčba pro nežádoucí účinky ukončena. V registrační studii se nežádoucí účinky vyskytly u 86 (24 %) nemocných (6).

O dobré toleranci léčby svědčí i délka podávání pemetrexedu v udržovací léčbě. Medián počtu cyklů udržovací léčby je v ČR 5,0 (Min; Max: 1; 24) a medián celkové doby udržovací léčby je 15,7 (Min; Max: 3,0; 62,1) týdne. V registrační studii byl medián počtu cyklů 4,0 (Min; Max: 1; 44) (6).

Medián věku byl v české populaci zatím stanoven na 64,8 (Min; Max: 24; 79) let a stav výkonnosti byl u 37 (27,6 %) pacientů hodnocen jako PS 0 a u 97 (72,4 %) jako PS 1, což je srovnatelné s registrační studií, ve které byl medián věku 61 (Min; Max: 32; 79) let a PS 0 u 115 (32 %) nemocných a PS 1 u 243 (68 %) (6).

Závěrem uvádíme, že výsledky z reálné klinické praxe nejen potvrdily přínos udržovací léčby Alimtou (pemetrexedem) dokumentovaný v registrační studii NCT00789373 (Paz-Ares a kol., 2013), ale u české populace bylo dokonce dosaženo výsledků lepších a to při nižším výskytu nežádoucích účinků. Česká pneumologická a ftizeologická společnost proto

jednoznačně doporučuje používání přípravku Alimta (pemetrexed) v udržovací léčbě v 1. linii u pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic, kteří na udržovací léčbu přešli po 4 cyklech léčby Alimtou v kombinaci s cisplatinou, pokud v předchozí léčbě bylo dosaženo minimálně stabilizace onemocnění a jejich performance status je nižší než 2.

Je zapotřebí si uvědomit, že data z České republiky jsou data z běžné klinické praxe a ne data z klasické klinické studie, což představuje

potenciál pro selekční bias a také validita a aktuálnost dat není u 100 % záznamů (migrace pacientů, duplicity, latence záznamů, chybně zaznamenaná data, nejednotné intervaly sběru dat a kontrol apod.) (7).

Závěr

Výsledky z reálné klinické praxe nejen potvrdily přínos udržovací léčby pemetrexedem dokumentovaný v registrační studii NCT00789373 (6), ale u české populace bylo dokonce dosa-

ženo výsledků lepších a to při nižším výskytu nežádoucích účinků. Česká pneumologická a ftizeologická společnost proto jednoznačně doporučuje používání přípravku pemetrexed v udržovací léčbě v 1. linii u pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic, kteří na udržovací léčbu přešli po 4 cyklech léčby pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou, pokud v předchozí léčbě bylo dosaženo minimálně stabilizace onemocnění a jejich performance status je nižší než 2.

LITERATURA

1. Dušek L, Májek O, Mužík J, Koptíková J, Pavlík T, Skříčková J. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v ČR. In: Skříčková, V. Kolek a kol. Základy moderní pneumoonkologie. Maxdorf, Praha 2012: 490.
2. Laskin JJ, Sandler AB. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer. Cancer Invest 2005; 23(5): 427–442, ISSN 0735–7907.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer /American Thoracic So-

- ciety/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6(2): 244–285.
4. Pešek M. Nemalobuněčný karcinom plic. [online]. EUNI. [cit 2015–12–14] Dostupný z: <http://www.euni.cz/tema.php>
5. Scagliotti GV, et al. The Oncologist 2009; 14: 253–263.
6. Paz-Ares L, de Marinis F, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with peme-

- trexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 247–255.
7. Skříčková J, Bortlíček Z, Hejduk K, Brabec P, Klimeš D, Dušek L. TULUNG – clinical registry of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC), PragueMedicalReport – 15th Central European Lung Cancer Conference including Best of WCLC 2015: 31–32.