

Zkušenosti s léčbou karcinomu plic z reálné klinické praxe – poznatky z registrů TULUNG a LUCAS

Ondřej Venclíček

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno

Pneumoonkologické registry TULUNG a LUCAS jsou databáze, které slouží ke sběru, uchovávání, analýze, interpretaci a publikaci dat pacientů s plicním karcinomem. Registr TULUNG byl ukončen na konci března 2022, registr LUCAS stále běží. Do obou projektů se zapojila pneumoonkologická centra z celé ČR. Data získaná z registrů jsou cenným zdrojem informací pro klinickou praxi.

Klíčová slova: plicní karcinom, klinický registr, TULUNG, LUCAS.

Experience with the treatment of lung cancer from real clinical practice – findings from registries TULUNG and LUCAS

The TULUNG and LUCAS pneumooncology registries are databases used to store, analyze, interpret and publish data from patients with lung cancer. The TULUNG registry was terminated at the end of March 2022, the LUCAS registry is ongoing. Pneumooncology centers from all over the Czech Republic participated in both projects. The data gained from the registries are a valuable source of information for clinical practice.

Key words: lung cancer, clinical registry, TULUNG, LUCAS.

Úvod

Onkologický registr je možné definovat jako organizaci, jejímž účelem je systematický sběr, uchovávání, analýza, interpretace a publikace dat, získaných od pacientů s nádorovým onemocněním (1). Klinické registry TULUNG a LUCAS se zabývají sběrem a zpracováním dat pacientů s plicním karcinomem. Z obou registrů vzešla řada publikací, které mají potenciální vliv na klinickou praxi.

Registr TULUNG

Registr TULUNG je společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz (IBA), který odstartoval v roce 2011 a byl ukončen roku 2022. Jedná se o neintervenční, poregistrační databázi zamě-

řenou na sběr epidemiologických dat pacientů s diagnózou nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) léčených nákladnou léčbou. Do projektu bylo zapojeno 10 pneumoonkologických center napříč ČR. Primárním cílem registru TULUNG bylo sledování celkového počtu pacientů léčených nákladnou centrovou onkologickou terapií, např. bevacizumabem, erlotinibem, gefitinibem, pemetrexedem, afatinibem, či nintedanibem, dále hodnocení efektivity léčby a použitých léčebných režimů a hodnocení bezpečnosti uvedených léčiv, vázaných na přesnou morfologickou/molekulárně-genetickou diagnostiku (2). Z designu registru je patrný značný potenciální dopad na klinickou praxi. Umožňuje totiž srovnání průběhu terapie v rámci selektované studiové populace s reálnou populací pacientů s NSCLC.

Mezi první publikační výstupy z registru, které se zabývají nákladnou léčbou v reálné klinické praxi, patří článek Špeldy et al. v časopisu Klinická Onkologie z roku 2012, který konstatuje rozdíly mezi selektovanou studiovou populací a populací pacientů s NSCLC léčených v reálné klinické praxi např. v hodnocení nežádoucích účinků, které jsou hodnocené poměrně striktně v rámci klinických studií a v klinické praxi se zaznamenávají většinou až jako závažnější. Obecně mohou být rozdíly mezi výsledky analýzy dat z TULUNGU a dat z randomizovaných studií způsobeny „selection bias“ v obou případech (3).

Publikace Skříčkové et al. v časopisu Onkologie z roku 2012 se zabývá používáním nákladné léčby v 1. linii léčby pokročilého NSCLC a uvádí, že bez problémů je nasazován

INZERCE

pemetrexed, jehož zahájení je podmíněno pouze morfologickou diagnostikou. Složitější byla situace v případě gefitinibu, kdy pro zahájení léčby bylo třeba prokázat pozitivitu EGFR, jehož vyšetření kladlo nároky na mezioborovou spolupráci pneumolog-broncholog-patolog-molekulární genetik. Bevacizumab byl náročný jiným způsobem. Léčba nebyla hrazena z rozpočtu pro „centrové léky“, ale přímo z paušálu pracoviště, což ho činilo méně atraktivním z finančního hlediska (4). Tyto a podobné publikace dláždily cestu k dnešnímu stavu mezioborové spolupráce, kdy základní prediktivní markery provádí řada pracovišť již reflexivně.

Mezi publikačními výstupy je na stránkách registru uvedena např. i práce Fialy et al., z roku 2013, publikovaná v časopisu *Neoplasma* (IF 3,409) „Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice“. Autoři v ní potvrzují pro klinickou praxi užitečný fakt, že kožní vyrážka, která se často objevuje jako vedlejší efekt léčby erlotinibem, je spojena s dobrým efektem léčby NSCLC (5).

Brat et al. v roce 2020 publikoval v časopise *Thoracic Cancer* (IF 3,223) článek „Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: Data from the Czech TULUNG Registry“, který sleduje právě již zmíněné rozdíly mezi efektivitou léčby v rámci selektované studiové populace a pacienty v reálné praxi – 2157 pacientů v registru TULUNG. Publikace konstatuje lepší efektivitu sledovaných režimů léčby v reálné klinické praxi, než jaké bylo dosaženo v rámci studií. Za zvýhodňující parametry označuje lepší performance status, nižší věk, ženské pohlaví a výskyt nežádoucích účinků (6).

Délka trvání registru umožnila i srovnání přežívání za určitá delší časová období. Bratová et al. v časopise *In Vivo* (IF 2,406) v roce 2020 publikovali článek „Non-small Cell Lung Cancer as a Chronic Disease – A Prospective Study from the Czech TULUNG Registry“, ve kterém porovnává dvouleté přežívání pacientů s pokročilým NSCLC v letech 2011–2012 a 2015–2016. Dle výsledků práce došlo v porovnávaných obdobích ke zdvojnásobení pravděpodobnosti dvouletého přežití (7).

Data z registru přinášejí i silné argumenty pro jednání s plátcí péče. Např. Pešek et al.

„Výsledky léčby krizotinibem v léčbě nemožného ALK pozitivního karcinomu plic v České republice“. Závěr článku, publikovaného v roce 2018 v časopisu *Klinická onkologie* konstatuje, že „cílená léčba krizotinibem u nemocných s pokročilými ALK pozitivními NSCLC je dobře snášena a přináší prokazatelný benefit. Zatímco mezinárodní doporučení odborných společností navrhuje tuto léčbu podávat již v 1. linii, v České republice je ještě stále hrazena ve 2. a vyšších liniích, třebaže je dle výsledku klinických studií účinnější i méně toxická než obvyklá chemoterapie“ (8).

Z registru TULUNG vzešlo více než 20 publikací a množství konferenčních příspěvků, které není v rámci tohoto textu možné zmínit všechny, uvádím proto dva recentní články s výstupy z registru z roku 2021.

Článek „Prognostic Role for CYFRA 21-1 in Patients With Advanced-stage NSCLC Treated With Bevacizumab Plus Chemotherapy“ Svatoň et al., publikovaný v časopise *Anticancer Research* (IF 2,435) navrhuje využití onkomarkeru CYFRA jakožto prognostického markeru pro celkové a bezpříznakové přežití pacientů s pokročilým NSCLC léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií (9). Práce téhož autora v časopise *Journal of Cancer* (IF 4,478) „Laboratory Parameters are Possible Prognostic Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Bevacizumab plus Chemotherapy“ poukazuje na možnost využití prediktivní hodnoty některých běžných laboratorních parametrů, např. hodnot LDH a sodíku, při léčbě kombinací bevacizumabu a chemoterapie (10).

Registr LUCAS

Pneumoonkologický registr LUCAS (LUNG Cancer focus) je společným projektem České pneumologické a ftizeologické společnosti, České lékařské společnosti, provozovatelem jsou společnosti OAKS a IBA. Do projektu je aktuálně zapojeno 9 center napříč ČR, byl zahájen 1. června 2018 a je stále aktivní. Základní ambicí registru je sběr dat všech pacientů s plicním karcinomem bez další selekce, poskytnutí uceleného obrazu o této populaci a prospektivní mapování komplexní cesty pacienta od diagnostického procesu. Data z registru pak mohou pomoci k optimalizaci celého procesu průchodu pacienta reálnou

klinickou praxí. K březnu 2022 obsahoval registr data 4 750 pacientů s plicním karcinomem (11).

Dlouhodobý cíl registru, tj. zmapování celého procesu péče o pacienta s plicním karcinomem a následná implementace poznatků do klinické praxe, je stále v běhu. Registr sleduje velké množství parametrů od anamnestických údajů, poznatků z klinických vyšetření, informací o výsledcích laboratorních, zobrazovacích a diagnostických vyšetření přes údaje o léčbě, jejím efektu a nežádoucích účincích až po informace o úmrtí pacienta.

Vzhledem k tomu, že registr LUCAS je aktivní kratší dobu, je počet publikačních výstupů zatím nižší než z registru TULUNG. Díky množství pacientů a sledovaných parametrů je možné nahlížet na populaci pacientů s plicním karcinomem z mnoha úhlů pohledu a hledat různé souvislosti, takže registr nabízí značný publikační potenciál a případné začlenění získaných poznatků do klinické praxe. Důležitým momentem je také možnost exportu údajů o konkrétních léčebných modalitách pro potřeby jednání s plátcí péče.

Prvním publikačním výstupem z registru LUCAS v časopise s IF byla práce Venclička et al., otištěná v roce 2021 v *Anticancer Research* „Lung Cancer in Non-smokers in Czech Republic: Data from LUCAS Lung Cancer Clinical Registry“. Analýza dat od 2 439 pacientů s NSCLC z registru LUCAS ukázala mimo jiné i to, že nekuřáci jsou diagnostikováni v pozdější fázi onemocnění než kuřáci. Pro praxi se tedy nabízí myšlenka, že na rozdíl od kuřáků nepojímá lékař při podobných potížích u nekuřáků ihned podezření na diagnózu plicního karcinomu (12).

Další tři články vyšly v roce 2022. Svatoň et al. publikoval v *Anticancer Research* práci s názvem „Laboratory Parameters Associated With Inflammation Do Not Affect PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer“, která pomocí analýzy dat z registru nepotvrzuje možnost ovlivnění míry exprese PD-L1 laboratorními zánětlivými parametry (13). Stejný autor se v témže roce opět zabýval otázkou možnosti ovlivnění hladiny PD-L1, tentokrát souběžným užíváním steroidů a antiflogistik. Práce „Comedication with corticosteroids and non-steroidal antiphlogistics does not affect PD-L1 expression in non-small cell lung cancer“ byla

publikována v časopise *Translational Cancer Research* (IF 0,496). Závěr nepotvrzuje možnost ovlivnění PD-L1 užíváním zmíněných léků (14). Vzhledem k tomu, že některé léky ze skupiny imunoterapie jsou vázány na určitou expresi PD-L1, je pro praxi výhodné vědět, že hladiny zánětlivých markerů, či souběžná medikace některými léky, expresi PD-L1 v době biopsie neovlivní.

Marel et al. publikoval v roce 2022 v *Cancer Diagnosis & Prognosis* (časopis vydává IAR, zatím bez indexace ve Web of science) článek „Worse Prognosis in the Symptomatic Patients With Lung Cancer – Czech Multicentric Study“,

který využívá toho, že LUCAS sbírá i informace o konkrétních symptomech pacientů s plicním karcinomem. Práce prokázala negativní prognostický význam zvyšujícího se počtu symptomů karcinomu plic, který byl signifikantní i po korelaci na věk, klinické stadium, výkonnostní stav a morfologický typ karcinomu (15).

Závěr

Oba pneumoonkologické registry mají několik zásadních významů pro praxi. Poskytují data, která je možné v mnoha aspektech (efekt léčby, nežádoucí účinky...) srovnat

s leckdy vysoce selektovanou studiovou patientskou populací. Získané výstupy poskytují argumenty pro jednání s plátcí péče. Dlouhodobé výstupy z registrů nám mohou ukázat, ve kterých ohledech a jak je možné péči o pacienty optimalizovat, např. kde jsou v diagnostickém procesu rezervy v mezioborové spolupráci. Díky širokému spektru sledovaných údajů je možné studovat vliv různých parametrů na patientskou populaci. V neposlední řadě mají registry význam i pro akademickou sféru, kde jejich data a možnost tvorby publikací poskytují substrát pro růst akademických pracovníků.

LITERATURA

1. dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology: principles and methods*. Geneva: IARC; 1999.
2. TULUNG [Internet]. Brno: Institut biostatistiky a analýz, s.r.o.; c2022. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://tulung.registry.cz/index.php>.
3. Špelda S, Skříčková J, Bortlíček Z, et al. Klinický registr TULUNG. *Klin Onkol*. 2012;25(5):383-4.
4. Skříčková J, Bortlíček Z, Hejduk K, et al. Nové možnosti nákladné pneumoonkologické léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v první linii dle morfologické a molekulárně genetické diagnostiky v České republice. *Onkologie*. 2012;6(2):79-81.
5. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice. *Neoplasma*. 2013;60(1):26-32.
6. Brat K, Bratová M, Skříčková J, et al. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: data from the Czech TULUNG registry. *Thoracic cancer*. 2020;11(11):3346-3356.
7. Bratová M, Karlinova B, Skříčková J, et al. Non-small Cell Lung Cancer as a Chronic Disease – A Prospective Study from the Czech TULUNG Registry. *In Vivo*. 2020;34(1):369-379.
8. Pešek M, Skříčková J, Kolek V, et al. Effects of Treatment with Crizotinib on Non-small Cell Lung Carcinoma with ALK Translocation in the Czech Republic. *Klin Onkol*. 2018;31(3):207-212.
9. Svaton M, Blazek J, Krakorova G, et al. Prognostic Role for CYFRA 21-1 in Patients With Advanced-stage NSCLC Treated With Bevacizumab Plus Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2021;41(4):2053-2058.
10. Svaton M, Blazek J, Krakorova G, et al. Laboratory Parameters are Possible Prognostic Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Bevacizumab plus Chemotherapy. *J Cancer*. 2021;12(19):5753-5759.
11. LUCAS [Internet]. Praha: OAKS Consulting s.r.o.; c2019. [cited 2022 Dec 30]. Available from: <http://www.lucascz.cz/>.
12. Venclicek O, Skříčková J, Brat K, et al. Lung Cancer in Non-smokers in Czech Republic: Data from LUCAS Lung Cancer Clinical Registry. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5549-5556.
13. Svaton M, Drosslerova M, Fischer O, et al. Laboratory Parameters Associated With Inflammation Do Not Affect PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2022;42(3):1563-1569.
14. Svaton M, Drosslerova M, Fischer O, et al. Comedication with corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatories does not affect PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *Transl Cancer Res*. 2022;11(9):3017-3023.
15. Marel M, Chladkova Z, Casas Mendez LF, et al. Worse Prognosis in the Symptomatic Patients With Lung Cancer – Czech Multicentric Study. *Cancer Diagn Progn*. 2022;2(2):167-172.