

# Samotná chemoterapie již dnes není standardem léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

**Libor Havel**

Pneumologická klinika 1. LF a TN, Thomayerova nemocnice Praha

Cílená léčba a imunoterapie jsou nezpochybnitelným standardem léčby již v první linii NSCLC. Pro rozhodnutí o léčbě NSCLC je zásadní znalost výsledků prediktivního testování u všech nemocných, stanovení prediktivních biomarkerů je nedílnou součástí diagnózy NSCLC. Pro zlepšení prognózy nemocných s NSCLC je potřebné zajistit precizní diagnostiku, která umožní identifikaci nemocných vhodných pro cílenou léčbu a imunoterapii. Nastavení efektivní spolupráce pracovišť mimo centra s Komplexními onkologickými centry zvýší dostupnost nových léků pro pacienty s NSCLC.

**Klíčová slova:** NSCLC, prediktivní diagnostika, imunoterapie, pembrolizumab.

## Chemotherapy alone no longer a treatment standard for advanced non-small cell lung cancer

Targeted therapy and immunotherapy are an unquestionable treatment standard for NSCLC in the first line. The decision concerning NSCLC treatment requires the knowledge of results of predictive testing in all patients, with identification of predictive biomarkers being an integral part of NSCLC diagnosis. In order to improve the prognosis of patients with NSCLC, it is necessary to provide precise diagnostics that will allow identification of those eligible for targeted therapy and immunotherapy. Adjustment of effective cooperation of individual workplaces with Comprehensive Cancer Centres will increase the availability of novel drugs for patients with NSCLC.

**Key words:** NSCLC, predictive diagnosis, immunotherapy, pembrolizumab.

Karcinom plic je závažným nádorovým onemocněním s extrémně špatnou prognózou. Je třetí nejčastější malignitou u mužů i u žen, které je v cca 60 % případů diagnostikováno jako pokročilé nebo metastatické, kdy je možnost úplného vyléčení značně omezená (1).

Navzdory novým léčebným možnostem, které mají jednoznačnou oporu v národních i mezinárodních doporučeních a jako standard léčby postupně nahrazují tradiční chemoterapii (2, 3), a rovněž navzdory poklesu počtu kuřáků v populaci, nedochází u pokročilých stadií karcinomu plic k významnému poklesu úmrtnosti na tuto diagnózu; pětileté relativní přežití nemocných s metastatickým karcinomem plic se stále pohybuje okolo 4 % (1). Kromě stanovení diagnózy karcinomu plic v pokročilém stadiu u většiny

nemocných může být v České republice jednou z příčin pomalé schvalování úhrady nových léčiv ze zdravotního pojištění, podle průzkumu „Patient W.A.I.T. Indicator 2018“ až 618 dní od registrace léčiva, Státním ústavem pro kontrolu léčiv a plátcí pro zavedení do klinické praxe (4).

Dalším důvodem pak může být omezená kapacita Komplexních onkologických center, kde je cílená léčba a imunoterapie dostupná. Pacientů pro cílenou léčbu a imunoterapii přibývá a nemocní léčení novými léčebnými modalitami žijí déle. V této souvislosti se ne vždy vhodný a perspektivní pacient splňující kritéria pro léčbu cílenou nebo imunoterapii k léčbě v Komplexním onkologickém centru dostane včas. Tato léčba přitom významně prodlužuje celkové přežití, například z dlouhodobého sledování pacientů s NSCLC ve studii

KEYNOTE-001 víme, že 29,6 % pacientů s vysokou expresí PD-L1 léčených v první linii imunoterapií pembrolizumabem přežívá pět let (5).

Léčba karcinomu plic v ČR (ale i v okolních zemích bývalého východního bloku) má svá úskalí, z nichž některá jsou hůře, jiná snáze ovlivnitelná.

- Doba do definitivní diagnózy NSCLC je ve srovnání se západními zeměmi poměrně dlouhá; souvislost s dostupností vyšetření nutných pro potvrzení diagnózy je možná. Podílí se na tom jak obtížnější dostupnost zobrazovacích metod, tak i omezená dostupnost vyšetřování prediktivních biomarkerů.
- Čas potřebný pro zavedení nových léků do klinické praxe je nesrovnatelně delší než v ostatních zemích. Například imunoterapie pembrolizumabem v monoterapii u vyso-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Libor Havel, libor.havel@ftn.cz

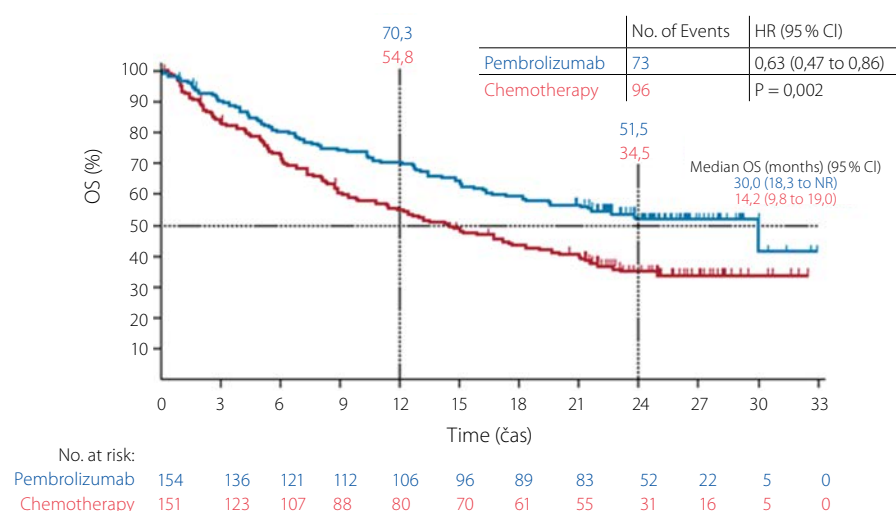
Pneumologická klinika 1. LF a TN, Thomayerova nemocnice Praha, Vídeňská 800, 140 59

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(5): 221–224

Článek přijat redakcí: 20. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2019

**Obr. 1.** Celkové přežití nemocných s NSCLC léčených pembrolizumabem ve srovnání s chemoterapií v první linii léčby (studie KEYNOTE-024) (8)



kých PD-L1 expresorů, která je vhodná až pro cca 30 % nemocných v první linii NSCLC (do budoucna pro ještě více pacientů, a to v kombinaci s chemoterapií), se stala součástí léčebného armamentaria, získala úhradu ze zdravotního pojištění až o dva roky déle oproti okolním zemím, jako je Německo nebo Rakousko (4).

- Nové léky – cílená léčba a imunoterapie, je dostupná v pouze ve specializovaných centrech. S tím souvisí nutnost pacienta od pneumoonkologa nebo onkologa, který má pacienta v péči, odeslat do Komplexního onkologického centra. Pacienti se však u nás doposud málo naučili, že za specializovanou péčí je třeba dojíždět.
- Onkologicky nemocných stále přibývá, s tím stoupá i počet pacientů indikovaných k centrové léčbě, kapacita Komplexních onkologických center ale zůstává konstantní, což je do budoucna obtížně udržitelný stav. Centralizace péče je, a to nejen z pohledu plátců nezbytná, a má i své výhody, např. při zvládání nežádoucích účinků léčby. Zkušenost s managementem nežádoucích účinků, především jejich včasná identifikace a léčba, koreluje s úspěšností léčby (6).
- Cílená léčba a imunoterapie v 1. linii NSCLC je vázaná na podmínku provedení prediktivní diagnostiky (EGFR, ALK a PD-L1 jako základ) (2, 3). Ačkoliv je plátcí akceptována tato prediktivní diagnostika u každého pacienta, tedy reflexně v době diagnózy (bez žádanky, automaticky), v praxi se však ne vždy děje.

Realitou tak je, že u nemocných s NSCLC často není znám mutační status EGFR a ALK, není známa ani exprese PD-L1 a bez provedení těchto vyšetření jsou nemocní odkázáni výhradně na léčbu chemoterapií. Rozhodovat o léčbě pokročilého stadia NSCLC bez znalosti prediktivních biomarkerů je dnes nutno hodnotit jako postup non lege artis (2, 3).

## Jak zlepšit péči o nemocné s NSCLC v ČR

Znalost výsledků prediktivní diagnostiky u konkrétního pacienta s NSCLC je základem pro správnou volbu léčby. Dle literárních údajů je přibližně 15 % pacientů s neskvamózním NSCLC v první linii indikováno pro EGFR cílenou léčbu, další cca 4 % pro ALK cílenou léčbu a až 30 % pacientů s NSCLC, kteří mají PD-L1 expresi 50 % a více pak pro léčbu imunoterapií v první linii léčby NSCLC (7, 8).

Samozřejmě ne každý pacient s mutací EGFR, translokací ALK či vysokou expresí PD-L1 splňuje všechna potřebná kritéria pro cílenou léčbu či imunoterapii. Cílem by ale mělo být, aby u každého pacienta v dobrém výkonnostním stavu, a to bez ohledu na věk, byla tato léčba zvážena, a pacient tak dostal šanci být léčen terapií, která významně prodlužuje život a zachovává kvalitu života. Je třeba mít na paměti, že čas pracuje proti nemocnému s rakovinou plic, a proto je nezbytné mít výsledky prediktivních vyšetření k dispozici co nejdříve.

Reflexní testování EGFR, ALK a PD-L1 (do budoucna dalších biomarkerů) v klinické praxi je tak nezbytné. V praxi by měl každý patolog prediktory NSCLC vyšetřit reflexně, pokud to

není v možnostech dané laboratoře, pak odeslat vzorek tkáně pro další diagnostiku do referenční laboratoře, jichž je v ČR celkem deset.

## Jaký je přínos nových léků u NSCLC

Imunoterapie – pembrolizumab v první linii NSCLC může být příkladem léčby, která významně mění prognózu nemocných s NSCLC. Pembrolizumab je od 1. 3. 2019 hrazen pro nemocné s NSCLC a expresí PD-L1 50 % a více. V registrační studii byl pembrolizumab v monoterapii srovnáván s chemoterapií platinovým dubletem. Finální analýza ukázala, že pokud je nemocný léčen pembrolizumabem, medián celkového přežití OS dosahuje 30 měsíců (95 % CI, 18,3-NR) a tři roky přežívá 43,7 % nemocných. Pokud je léčen chemoterapií, pak je medián OS pouhých pouhých 14,2 měsíců (95 % CI, 9,8–19,0) a tři roky přežívá pouze 24,9 % nemocných. Nutno podotknout, že ve studii byl povolen cross-over a výsledky ramene s chemoterapií jsou tak „vylepšeny“ pacienti, kterým byl v rámci studie při progresi onemocnění nabídnuta léčba pembrolizumabem (cca 70 % pacientů) (8).

Významně příznivější při léčbě imunoterapií ve srovnání s chemoterapií dále je i kvalita života a výskyt nežádoucích účinků: každý druhý pacient na chemoterapii má nežádoucí účinek stupně 3–5 (53,3 %), zatímco při léčbě pembrolizumabem méně než třetina nemocných (31,2 %) (9).

Pokud bychom chtěli vědět, jaké celkové přežití (OS) bude mít pacient, který dostane v první linii chemoterapii (a dále většinou pouze hrubou paliaci ve formě mono-chemoterapie), stačí se podívat opět na výsledky ze studie KEYNOTE-024. Statistickými metodami byla data v rameni s chemoterapií očištěna a medián OS v případě, že pacient je léčen pouze chemoterapií, je pouhých 8,7 měsíců (95 % CI, 7,3–11,5 měsíců) (8). Tyto výsledky jednoznačně svědčí o nutnosti pacienty s vysokou expresí PD-L1 identifikovat a léčit pro ně indikovanou imunoterapií.

## Co tyto výsledky znamenají pro konkrétního pacienta s NSCLC

Pokud není jasný status EGFR/ALK a PD-L1 u nemocného s diagnózou NSCLC, může být pacient léčen pouze necíleně. Stanovení prediktivních biomarkerů je nedílnou součástí

diagnózy (2, 3). Bez jejich stanovení nemůže být diagnóza NSCLC vnímána jako úplná (paralelou může být stanovení diagnózy karcinomu prsu bez stanovení hormonálních receptorů včetně HER2). Koncept léčby „one drug fits all“ byl již dávno v onkologii opuštěn, a nejnak je tomu v oblasti léčby karcinomu plic. Cílená léčba a imunoterapie jsou nezpochybnitelným standardem léčby již v první linii NSCLC. Připomeňme, že důležité je v této souvislosti správné provedení bronchoskopie a odběr dostatečného biotického vzorku nebo cytologie s možností přípravy cytobloku, jinak hrozí nutnost rebiopsie nebo zpoždění stanovení kompletní diagnózy NSCLC.

U pacientů s NSCLC je tak stále prostor na zlepšení prognózy, a v tom aktuálně pomáhá nově dostupná imunoterapie v první linii léčby NSCLC. Imunoterapie je postupně registrována pro léčbu v první linii pro stále více pacientů

v různých kombinacích s chemoterapií, které jsou registrovány i v České republice (10).

Pro zlepšení prognózy nemocných je potřeba zajistit precizní diagnostiku (znalost prediktorů NSCLC je nutná), a to včasným odesláním histologického materiálu do referenční laboratoře, a včasnou iniciací léčby, s čímž souvisí včasné odesílání nemocných do center, kde jsou nové léčebné možnosti dostupné. Celý proces stanovení finální diagnózy pokročilého NSCLC a iniciace léčby je v ČR neúměrně k prognóze NSCLC dlouhý. Čas ztracený putováním vzorku tkáně NSCLC daného nemocného z nereferenční laboratoře do referenční a výsledku vyšetření a zase zpět v případě, kdy je nemocný pro cílenou léčbu nebo imunoterapii indikován, je neúměrně dlouhý a často vede k nemožnosti léčbu již iniciovat. Nastavení efektivní a „personalizované“ komunikace lékařů v nemocnicích a ambulan-

cích mimo centra a lékařů v Komplexních onkologických centrech může pomoci prognózu nemocných s NSCLC významně zlepšit.

#### Přehled schválených indikací imunoterapie (přípravek Keytruda – pembrolizumab) (10):

- V kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK.
- V kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem indikován v první linii k léčbě metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých.
- V monoterapii k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS  $\geq 1\%$ , a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií).

## LITERATURA

1. www.svod.cz
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; 30(5): 863–870.
3. Modrá kniha ČOS, verze platná od 1. 3. 2019. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/25-8-zhoubny-novotvar-bronchu-a-plice-c34/>.
4. Průzkum společnosti IQVIA Patient W.A.I.T. Indicator 2018. The economic and societal footprint of the pharmaceutical industry in Europe (2019).
5. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol. 2019; JCO1900934.
6. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review. Curr Oncol. 2018; 25(5): 342–347.
7. Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target. JCI Insight. 2018; 3(15).
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated

- Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019; 37(7): 537–546.
9. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(12): 1600–1609.
  10. SPC přípravku Keytruda na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).