

# VYBRANÉ ASPEKTY VÝSKYTU POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO NSCLC PODĽA AKTIVUJÚCICH A INHIBUJÚCICH MUTÁCIÍ EGFR, PRESTAVBY ALK A PRÍTOMNOSTI PD-1/PD-L1 A MANAŽMENTU SPRIEVODNEJ ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI

MUDr. Juraj Mazal, OPaF FNsP F.D. Roosevelta Banská Bystrica  
RNDr. Marcela Kováčová, InovaHealth s.r.o., Bratislava

Karcinóm pľúc je globálne najčastejšie nádorové ochorenie. Väčšina pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc je diagnostikovaná až v pokročilom štádiu ochorenia (Ettinger DS et al., 2017). Aktuálne epidemiologické údaje o karcinóme pľúc na Slovensku nie sú dostupné. Podľa najaktuálnejších údajov z Národného onkologického registra publikovaných (NOR) v ročenke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) v roku 2018, bola v roku 2011 **incidencia** zhubných nádorov priedušiek a pľúc (C34) na Slovensku 1 999 prípadov u mužov a 662 prípadov u žien, čo predstavuje štandardizovanú incidenciu (WSR) 52,7/100 000 u mužov a u žien 13,0/100 000. K 31.12.2011 sa **prevalencia** zhubných nádorov priedušiek a pľúc (C34) popisuje u 4 952 prípadov, z toho 3 597 mužov a 1 355 žien (NCZI, 2018). NOR a NCZI rozšíril rozsah poskytovaných údajov aj o **prognózy vývoja** výskytu zhubných nádorov na Slovensku. Podľa NOR sa v diagnóze C34 pre rok 2020 odhaduje incidencia na 2 775 nových prípadov, z toho 2 145 mužov (hrubá incidencia 79,7/100 000 mužov, štandardizovaná incidencia 44,1/100 000 mužov) a 930 žien (hrubá incidencia 33,1/100 000 žien, štandardizovaná incidencia 14,8/100 000 žien) (NCZI, NOR 2019).

Za účelom zistenia počtu pacientov na Slovensku boli k 31. decembru 2017 zisťované údaje o výskyte ochorenia **nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)**, vrátane pacientov **s alebo bez aktivujúcej mutácie EGFR+/- a prestavby ALK+/-**, ako aj údaje o manažmente ochorenia v dospeljej populácii. V prieskume s názvom *Manažment diagnostiky a liečby pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc v klinickej praxi na Slovensku* boli na základe štruktúrovaného dotazníka údaje zbierané retrospektívne na pracoviskách zameraných na liečbu pacientov s NSCLC - Oddelenie klinickej onkológie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra, Oddelenie klinickej onkológie UN Bratislava Ružinov, Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica, Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trnava, Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ a.s., Košice.

## ***Výskyt ochorenia – lokálne pokročilý alebo metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc***

Na vybraných pracoviskách bolo k 31. decembru 2017 dispenzarizovaných **3 158 dospelých pacientov** s karcinómom pľúc. Podiel pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc predstavoval **70,3% (2 219 pacientov)**. Z nich **66,6% (1 477 pacientov)** sa nachádzalo už v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu (klinické štádium IIIB a IV), vrátane 702 novodiagnostikovaných pacientov v roku 2017. Mortalita pacientov s NSCLC v štádiu IIIB a IV v roku 2017 bola 392 pacientov.

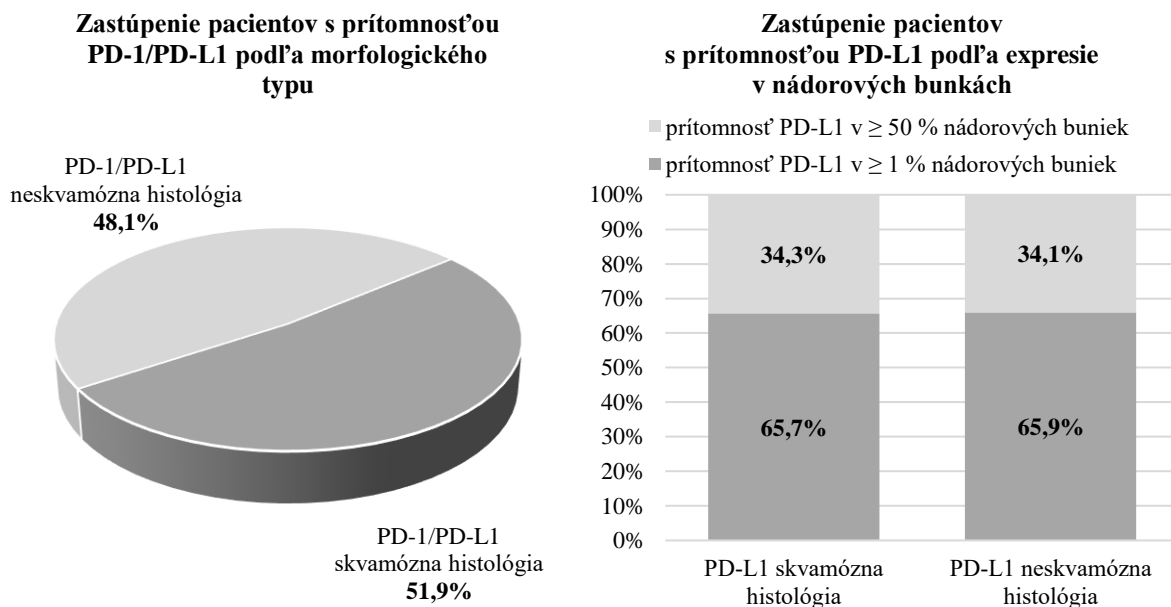
Podľa histologického nálezu prevládali pacienti s epidermoidným (skvamóznym) NSCLC (50,2% pacientov). 45,0% pacientov malo histologicky dokázaný neskvamózny adenokarcinóm a minoritne boli zastúpení pacienti s nediferencovaným veľkobunkovým karcinómom (4,8%).

Štandardnou súčasťou diagnostického postupu bolo genetické vyšetrenie vzorky nádoru (v bioptickom materiáli a materiáli z cytoblokov) na prítomnosť génových zmien v nádore – tzv. mutácií. Vyšetroval sa bronchoskopický odobratý materiál často s minimálnym objemom, čo výrazne sťažovalo diagnostiku. Z celkového počtu 1 477 dispenzarizovaných pacientov s NSCLC v IIIB a IV štádiu bolo 88,9%

pacientov (n=1 314) vhodných na testovanie EGFR, 56,7% pacientov (n=838) vhodných na testovanie ALK a 52,4% pacientov (n=774) bolo vhodných na testovanie PD-1/PD-L1. Z pacientov vhodných na testovanie bola prítomnosť aktivujúcich mutácií EGFR+ potvrdená v 8,6% prípadov (113 pacientov), prestavba génu ALK v 3,1% prípadov (26 pacientov) a prítomnosť PD-1/PD-L1 verifikovaná v 61,6% prípadov (477 pacientov).

Ligand receptora programovanej bunkovej smrti-1 (PD-L1) môže byť exprimovaný na nádorových bunkách a/alebo na nádor infiltrujúcich imunitných bunkách a môže sa podieľať na inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede v mikroprostredí nádoru. Z pacientov, u ktorých bola verifikovaná prítomnosť PD-1/PD-L1 (477 pacientov) bolo 52% so skvamóznou (247 pacientov) a 48% s neskvamóznou histológiou (230 pacientov). Zastúpenie pacientov s prítomnosťou PD-L1 podľa expresie v nádorových bunkách bolo porovnateľné v prípade oboch histologických typov. Expresia PD-L1 v  $\geq 1\%$  nádorových buniek (TPS – tumorové proporčné skóre) bola pozorovaná u 66% pacientov so skvamóznym ako aj neskvamóznym NSCLC a vysoká expresia PD-L1 v  $\geq 50\%$  nádorových buniek bola pozorovaná u 34% pacientov so skvamóznym a neskvamóznym NSCLC, Obrázok 1.

Obrázok 1 Pacienti s NSCLC s potvrdenou prítomnosťou PD-1/PD-L1, n = 477



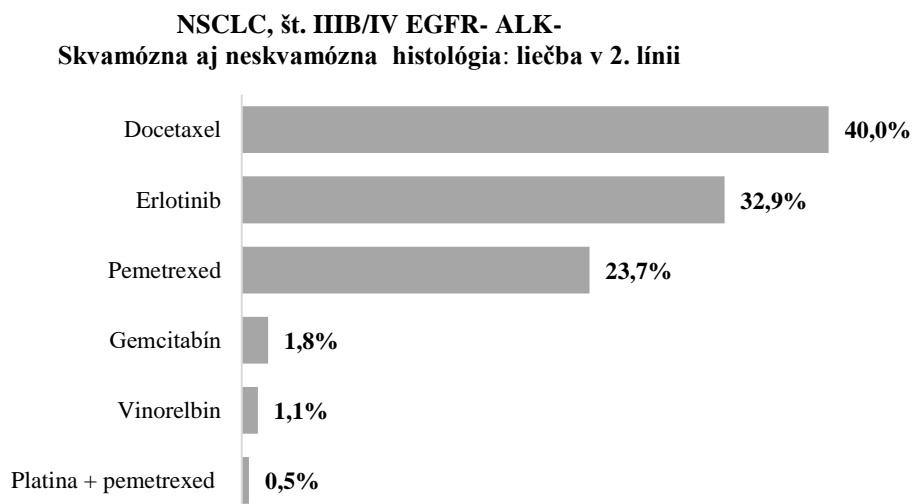
### ***Liečba neresekovateľného lokálne pokročilého/metastatického NSCLC***

#### ***Pacienti bez potvrdených EGFR mutácií a prestavby ALK (EGFR-/ALK-)***

NSCLC je málo chemosenzitívny nádor. Na základe prieskumu bol počet liečených pacientov v podskupine s NSCLC v štádiu IIIB a IV EGFR-/ALK- k 31.12.2017 na úrovni 1 164 pacientov. Z nich 622 pacientov zahájilo prvolíniovú liečbu pozostávajúcu z chemoterapeutických režimov prevažne na báze platiny v kombinácii s vinorelbínom, gemcitabínom alebo taxánmi. Pemetrexed v kombinácii s platinou bol indikovaný v prvej línii u väčšiny pacientov s neskvamóznou histológiou. V udržiavacej liečbe na maximalizáciu potenciálu prvolíniovej chemoterapie sa podával pemetrexed a inhibítor VEGF bevacizumab u pacientov s neskvamóznou histológiou a vinorelbín u pacientov so skvamocelulárnym NSCLC. Liečbu v druhej línii zahájilo 474 pacientov. V jej zložení prevládali pemetrexed (40%), tyrozínkinázový inhibítor receptora epidermálneho rastového faktora (TKI – EGFR) erlotinib (25%) a docetaxel (20%) pri neskvamóznej histológii. U viac ako polovice pacientov so

skvamóznym NSCLC bol preferovaný docetaxel (52%) a erlotinib (30% pacientov). Vo všeobecnosti možno zhrnúť, že bez ohľadu na histológiu nádoru, v zložení liečby pacientov s EGFR-/ALK- NSCLC v štádiu IIIB a IV progredujúcich po prvej línii dominovali docetaxel (40,0% pacientov), erlotinib (32,9%) a pemetrexed (23,7%), Obrázok 2. 68 pacientov začalo tretiu líniu liečby pozostávajúcu vo viac ako 70% prípadov z vinorelbínu a erlotinibu v prípade oboch histologických typov, Tabuľka 1.

Obrázok 2 Zloženie liečby v 2. línii u pacientov s NSCLC v štádiu IIIB a IV s EGFR-/ALK-



Tabuľka 1 Počet pacientov s NSCLC v štádiu IIIB a IV s EGFR-/ALK - podľa línií liečby v roku 2017

2+ línia	Počet pacientov, ktorí zahájili liečbu v danej línii	Z nich počet pacientov vhodných na CIT* inh. PD-1/PD-L1 (42%)**
2. línia	474	199
3. línia	68	12

\*CIT = cielelná imunoterapia inhibítormi kontrolných bodov imunitnej odpovede PD-1/PD-L1

\*\* podiely pacientov vhodných na CIT (inh. PD-1/PD-L1) s ECOG 0-1

Ak by sa terapeutické možnosti EGFR-/ALK- NSCLC rozšírili o nové inhibítory PD-1/PD-L1, odborníci sa vyjadrili, že **42% týchto pacientov s NSCLC štádiu IIIB a IV v dobrom výkonnostnom stave s ECOG 0-1 by bolo vhodných na liečbu inhibítormi PD-1/PD-L1 v druhej línii a 17% v tretej línii.** Pri počte pacientov k 31.12.2017 to predstavovalo celkovo **199 pacientov potenciálne vhodných na novú cielelnú imunoterapiu inhibítormi PD-1/PD-L1 v druhej línii a 12 pacientov v tretej línii,** Tabuľka 1.

Pacienti s prítomnou senzitivizujúcou mutáciou epidermálneho rastového faktora EGFR (EGFR+)

K 31.12.2017 bolo na Slovensku liečených **91 pacientov s NSCLC v štádiu IIIB a IV s prítomnou senzitivizujúcou mutáciou EGFR+.** Z nich 68 pacientov zahájilo liečbu prvej línie štandardnými TKI afatinibom, erlotinibom a v menšej miere aj gefitinibom. Po zlyhaní TKI v 1. línii u väčšiny pacientov je v súčasnosti podávaná štandardná chemoterapia. Z celkovo 23 pacientov, ktorí začali liečbu druhej línie boli 84% podané chemoterapeutické režimy na báze platiny v kombinácii s vinorelbínom, gemcitabínom, taxánmi alebo pemetrexedom a 13% pacientov bolo vhodných na osimertinib, Tabuľka 2.

Tabuľka 2 Pacienti s NSCLC v štádiu IIIB a IV s EGFR+ a s ALK+ podľa línií liečby v roku 2017

Línia liečby	Pacienti s EGFR+	Pacienti s ALK+ (pri negativite dôkazu EGFR)
Spolu zahájená 1 a 2. línia	91	21
- z toho 1. línia	68	17
- z toho 2. línia	23	4

Pacienti s pozitívnou prestavbou ALK pri negativite dôkazu EGFR (ALK+)

V roku 2017 zahájilo prvolíniovú cieľenú liečbu NSCLC v štádiu IV bez prítomnej mutácie EGFR a s pozitívnou prestavbou ALK 17 pacientov. Všetkým pacientom bol podaný v prvej línií krizotinib, selektívny nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy ALK receptora. Priemerná dĺžka trvania liečby v prvej línií je pomerne vysoká. Cieľenú liečbu v 2. línií zahájili 4 pacienti predtým liečení krizotinibom, z toho traja pacienti ceritinibom a jeden pacient bol indikovaný na alektinib, Tabuľka 2.

***Sprievodná zdravotná starostlivosť pri liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC***

Súčasťou stanovenia diagnózy je bioptické vyšetrenie tkaniva nádoru, ktoré je nevyhnutnou podmienkou pre voľbu adekvátnej terapeutickkej modality ako súčasť celkového terapeutického manažmentu pacienta s karcinómom pľúc. V posledných rokoch došlo k rozvoju nových liečebných možností, ktoré sú cieľené na biologicky a prediktívne relevantné genetické zmeny v DNA nádorovej bunky, tzv. molekulovo-biologické a genetické biomarkery. Tieto zmeny je žiaduce verifikovať v predterapeutickom, ako aj v postterapeutickom období. Nevyhnutné je získať vzorky s dostatočným množstvom nepoškodeného tkaniva nádoru (bioptické vyšetrenie) alebo buniek nádoru (cytologické vyšetrenie), ktoré umožňujú následné genetické a molekulovo-biologické analýzy markerov buď cestou analýzy DNA alebo metódami in-situ hybridizácie (IHC) priamo v reze nádorového tkaniva prípadne v cytologickom preparáte. Splnenie podmienky získania tkaniva pre komplexnú bioptickú aj genetickú analýzu v čase stanovenia diagnózy, ako aj v období po predošlej liečbe, nie je v prípade nemalobunkového karcinómu pľúc jednoduché. Postupy vedúce k stanoveniu diagnózy, typu nádoru a štádia sú zhrnuté v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Vyšetrenia spojené so stanovením diagnózy a určením štádia NSCLC

Vyšetrenie	% pacientov
Klinické vyšetrenie	100,0%
Laboratórne vyšetrenie	100,0%
CT hrudníka	100,0%
CT horného brucha	100,0%
RTG hrudníka	80,0%
Bronchoskopia	90,0%
Marker (NSE)	50,0%
PET	30,0%
USG (brušné orgány)	20,0%
Funkčné testy pľúc	20,0%
EKG	20,0%
CT CNS	10,0%
PET/CT gamagrafia skeletu	10,0%
MRI	10,0%
Mediastinoskopia	10,0%

V rámci zdravotnej starostlivosti o pacienta počas aktívnej systémovej liečby je pred každým novým cyklom cytostatickej liečby nevyhnutné klinické a laboratórne vyšetrenie, RTG hrudníka a meranie neurón-špecifickej enolázy (NSE), ak bol tento onkomarker iníciaľne pozitívny. Expresia NSE je nepriaznivým prognostickým znakom, pretože NSCLC s neuroendokrinnou diferenciáciou (i keď nie vždy zachytenou histologickým vyšetrením) sú agresívnejšie a odporúča sa aj USG brušných orgánov.

Zdravotnú starostlivosť s uvedením podielu pacientov a frekvencie za 12 týždňov v stave po progresii NSCLC, keď pacient už nie je systémovo liečený uvádza Tabuľka 4.

*Tabuľka 4 Vyšetrenia pred každým novým 3-týždenným cyklom cytostatickej liečby a pravidelná zdravotná starostlivosť o pacienta v stave po progresii NSCLC bez systémovej liečby*

Vyšetrenia	Vyšetrenia pred každým cyklom cytostatickej liečby	Vyšetrenia po progresii a bez systémovej liečby počas 12 týždňov	
	% pacientov	% pacientov	frekvencia / 12 týždňov
Klinické vyšetrenie	100%	82%	2,64
Laboratórne vyšetrenie	100%	82%	2,64
RTG hrudníka	60%	72%	2,86
Marker (NSE) ak iníciaľne +	20%	2%	1,00
USG (brušné orgány)	20%	48%	1,45
Spirometria	20%	0%	0,00
CT hrudníka	0%	28%	1,00
Bronchoskopia	0%	8%	1,00

Hospitalizácia pacienta s NSCLC po ukončení cytostatickej liečby počas jedného roka z dôvodu iného ako je resekcia nádoru, operačný zákrok pre diagnostické účely, rádioterapia alebo výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou bola potrebná u 73% pacientov, najmä na onkologických, pneumologických alebo interných oddeleniach. Priemerne bolo potrebné pacientov hospitalizovať 3,08- krát ročne.

Zdravotná starostlivosť o pacienta s NSCLC pri konci života zahŕňala klinické vyšetrenie (81% pacientov), laboratórne vyšetrenie (79%), RTG hrudníka (64%), USG brušných orgánov (33%), CT hrudníka (13%), bronchoskopiu (4%) a vyšetrenie markerov NSE, ak boli iníciaľne pozitívne (3%). Podpornú farmakoterapiu užívalo 25% pacientov. Ústavná paliatívna starostlivosť vrátane hospicu bola u 56% pacientov a u 11% pacientov sa realizovali návštevy agentúrami domácej ošetrovateľskej služby.

Zberu údajov o manažmente liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC ochorenia bol doplnený o manažment nežiaducich účinkov (NÚ), počty výkonov a liečbu NÚ. K najčastejším NÚ stupňa závažnosti 3 a 4, ktoré sa vyskytli v priebehu liečby patrili anémia, febrilná neutropénia, leukopénia, neutropénia, dyspnoe, únava, hnačka a zvýšená aktivita alanínovej aminotransferázy (ALT). Popis manažmentu NÚ je uvedený pre každý jednotlivý NÚ samostatne.

*Anémia* si vyžadovala u 90% pacientov hospitalizáciu, zvyšných 10% muselo kvôli NÚ stupňa závažnosti absolvovať priemerne 3 dodatočné ambulantné návštevy na klinickej onkológii. Počas trvania NÚ sa u všetkých pacientov vyšetřil krvný obraz a biochémia priemerne 3-krát, 1-krát hemokoagulačné vyšetřenie a 1-krát RTG hrudníka. Liečba anémie spočívala v opakovanej substitúcii transfúziami erytrocytov v priemere 2-krát počas výskytu tohto NÚ.

Pacienti s *febrilnou neutropéniou* stupňa závažnosti 3 a 4 boli hospitalizovaní. V priemere sa uskutočnili 3 vyšetřenia krvného obrazu a biochémie. Z diagnostických vyšetření sa realizovalo u všetkých 2-krát RTG hrudníka a EKG. V liečbe sa u všetkých pacientov indikovali rastové faktory a antibiotiká.

Manažment *leukopénie a neutropénie* prebiehal v ústavnej zdravotnej starostlivosti u všetkých pacientov. V priemere mali pacienti 4 vyšetřenia krvného obrazu a biochémie. Z diagnostických vyšetření sa realizovalo u všetkých pacientov RTG hrudníka. V liečbe sa u všetkých pacientov indikovali rastové faktory a u 20% pacientov antibiotiká.

Pri *dyspnoe* bolo 90% pacientov hospitalizovaných a 10% liečených ambulantne s 2 dodatočnými návštevami ambulancie klinickej onkológie a 1 návštevou pľúcnej ambulancie. U všetkých pacientov bol priemerne 2-krát vyšetřený krvný obraz a biochémia, 2-krát RTG hrudníka, 2-krát EKG a priemerne

u 25% pacientov 1-krát CT hrudníka a CT pulmo-angiografia. Z farmakoterapie sa priemerne u 50% pacientov indikovali rýchlo pôsobiace bronchodilatanciá, antibiotiká, diuretiká, nízkomolekulárne heparíny a kortikosteroidy.

Únava si vyžadovala u 10% pacientov hospitalizáciu, ostatných 90% malo kvôli NÚ 2 dodatočné ambulantné návštevy na klinickej onkológii. Počas trvania NÚ sa u všetkých pacientov uskutočnilo priemerne 1-krát vyšetrenie krvného obrazu a biochémie a 1-krát RTG hrudníka a EKG. U 10% pacientov sa indikovalo podávanie rehydratačných roztokov.

*Diarrhea* bola liečená ústavne u 50% pacientov, zvyšná polovica pacientov absolvovala jednu dodatočnú návštevu u klinického onkológa, 20% zo všetkých pacientov aj návštevu gastroenterológa a infektológa. Všetci pacienti mali v priemere 2 vyšetrenia krvného obrazu a biochémie a jedno vyšetrenie na kultiváciu stolice. V liečbe sa používali antidiarhoiká napríklad loperamid u 100% pacientov, u 50% pacientov bola potrebná rehydratácia a u 10% pacientov systémové intravenózne antibiotiká.

Zvýšenie hladín ALT sa u 20% pacientov manažovalo hospitalizáciou. 80% ambulantne liečených pacientov malo 1 dodatočnú návštevu klinického onkológa a gastroenterológa. Z diagnostických vyšetrení sa indikovalo u všetkých pacientov priemerne 2-krát vyšetrenie krvného obrazu a biochémie, jednorazovo RTG brucha, USG vyšetrenie abdomenu u 70% pacientov a CT abdomenu u 50% pacientov. Zvyčajne sa indikovala hepatoprotektívna liečba napr. silymarínom.

K 31.12.2017 sa väčšina dispenzarizovaných pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc nachádzala v lokálne pokročilom a metastatickom štádiu, vrátane 702 novodiagnostikovaných pacientov. Prítomnosť aktivujúcich mutácií EGFR+ bola potvrdená v 8,6% prípadov, prestavba génu ALK v 3,1% prípadov a prítomnosť PD-1/PD-L1 bola verifikovaná u 61,6% pacientov s NSCLC v klinickom štádiu IIIB a IV. Pokrok v identifikovaní nových geneticko-molekulárnych zmien v bunkách nádoru ako sú aktivujúce a inhibujúce mutácie EGFR, prestavby ALK a prítomnosť PD-1/PD-L1 a registrácia liekov cielenej liečby v 1. a 2. línii prinášajú nové spôsoby cielenej personalizovanej liečby ovplyvnením aktivujúcich dráh v nádorovej bunke. Identifikácia týchto zmien by sa mala stať štandardnou súčasťou dennej praxe v spolupráci s laboratórnymi pracoviskami. Napriek tomuto výraznému pokroku na poli cielenej liečby zostáva väčšina pacientov v pokročilom a metastatickom štádiu indikovaných na systémovú liečbu v 1. a 2. línii odkázaných na štandardnú chemoterapiu. Liečebné možnosti NSCLC v pokročilom a metastatickom štádiu posúva o krok dopredu imunoterapia.

## Literatúra

1. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Apr;15(4):504-535. Doi: 10.6004/jncn.2017.0050.
2. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Národné centrum zdravotníckych informácií, 2018.  
[http://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/Onkologia/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2011.pdf](http://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2011.pdf)
3. Národné centrum zdravotníckych informácií, Národný onkologický register Slovenskej republiky, 2019.  
[https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/diagnozy?filter={"ukazovatel":"abs","pohlavie":\["M","Z"\],"rok-od":2012,"rok-do":2030,"diagnoza":\["C34"\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/diagnozy?filter={)