

# Zpráva z European Cancer Congress 2015

## Celkové přežití u nemalobuněčného karcinomu plic – přenos poznatků ze studií do praxe

Srbová E.

Redakce AM Review, Praha

**„V léčbě karcinomu plic je dnes kladen zřetel na stanovené cíle, např. EGFR, a přítomnost, resp. nepřítomnost nebo neznámost mutace a také na molekulární profilování. Tkáň nádoru je podrobována nejen tradičně patologickému vyšetření, které určuje jeho morfologii, a testování biomarkerů, ale i sekvenování nové generace, sekvenování multiplexu různých fragmentů DNA, jímž je zjišťován genotyp nádoru – to vše je zohledňováno při volbě léčby. Používání léčiv cíleně působících na tomto základě u pacientů s karcinomem plic zlepšilo celkové přežití.“**

Výše uvedené konstatování dr. Sanjaye Popata z Royal Marsden Hospital v Londýně, Velká Británie, zaznělo během zahájení satelitního sympozia podpořeného společností Boehringer Ingelheim, které bylo na programu ECC 2015 27. září a jemuž dr. Popat předsedal.

Ukazatel celkového přežití (overall survival – OS) u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) má podle dr. Popata své výhody, jsou s ním ale spojeny i výzvy. „Je klinicky relevantní, tvoří zlatý standard mezi cílovými ukazateli, je snadno a přesně hodnotitelný a na rozdíl od ukazatele přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) je kontinuální. Tyto výhody převažují nad výzvami, které se s ním pojí a které vyplývají z potřeby delšího sledování oproti ostatním endpointům, požadavku široké populace pacientů, vlivu subsekvenční terapie a role „překřížení“ následné léčby v designu studie.“ Dodal, že dnes je již také zřejmé, že přežití u neskvamózního NSCLC ovlivňuje exprese PD-L1.

### Reálný pacient, reálná léčba aneb Jak na NSCLC s mutací EGFR

Sympozium se zaměřilo na léčbu pokročilého NSCLC s mutací EGFR (EGFR mutation-positive advanced NSCLC). Jisté mě-

řítko, které z validovaných biomarkerů jsou dnes pro selekci pacientů s NSCLC rutinně používány v praxi, dr. Popatovi na jeho přímou otázku poskytli lékaři přítomní v sále díky hlasovacím zařízením – velká většina (79,3 %) uvedla, že se řídí zároveň výsledky testů mutace EGFR i testů ALK, 8,8 % upřednostňuje multiplex sekvenování nebo sekvenování nové generace a 7,8 % vychází ze samotného testování mutace EGFR.

Na dr. Popata navázal svou přednáškou prof. Martin Schuler z Westdeutschen Tumorzentrum při Universitätsklinikum Essen, SRN. Také on provedl v auditoriu průzkum – tentokrát sondující, jakou léčbu přítomní lékaři obvykle podávají v 1. linii jako standardní péči u pacientů s NSCLC s delecí na exonu 19 (del19) a u nemocných s NSCLC s mutací na exonu 21 (L858R): při del19 nejvíce (65 %) respondentů léčí afatinibem, 15,3 % gefitinibem, 13,3 % erlotinibem a 4,4 % chemoterapií, zatímco při L858R podává jako standardní léčbu v 1. linii 36,5 % hlasujících afatinib, 28,2 % erlotinib, 24,9 % gefitinib, 8,3 % chemoterapii. Prof. Schuler následně upozornil, že podle Evropské lékové agentury (EMA) je v 1. linii léčby NSCLC s přítomnou mutací EGFR indikován některý z tyrozinkinázových inhibitorů EGFR (EGFR TKIs), kon-

Tato aktualita byla podpořena společností Boehringer Ingelheim.



Eva Srbová  
AM Review  
Ambit Media, a. s.  
Klicperova 604/8  
150 00 Praha 5  
e-mail: eva.srbova@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 10. 2015

krétně afatinib (Boehringer Ingelheim), erlotinib nebo gefitinib, jako udržovací terapie také EGFR TKI a u pacientů po ukončení 1. linie léčby, v níž byl podáván EGFR TKI, má být nasazen dublet s platinou.

První generace EGFR TKIs přinesla u NSCLC s přítomnou mutací EGFR klinické benefity, nicméně dlouho nebyla formálně demonstrována žádná výhoda z hlediska OS. Signifikantní zlepšení OS u tohoto onemocnění v porovnání s chemoterapií prokázal afatinib – selektivní perorální blokátor rodiny proteinů ErbB, který nevratně blokuje signalizaci EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2 a HER4/ErbB4 a jeví širokospektrou preklinickou aktivitu proti mutacím EGFR. Excesivní signalizace proteinů rodiny ErbB je asociována s rozvojem řady nádorů. Afatinib prokázal superioritu ve dvou randomizovaných studiích fáze III, LUX-Lung 3 a 6, v nichž byl podáván v 1. linii léčby pacientů s různými mutacemi EGFR (jak běžné del19, L858R, tak i vzácné mutace), přičemž jeho komparátorem byl chemoterapeutický dublet cispla-

tina/pemetrexed. V obou zmíněných studiích afatinib bez ohledu na typ mutace EGFR dosáhl zlepšení v ukazateli PFS a u pacientů s del19 signifikantně zlepšil OS – v LUX-Lung 3 činil medián 33,3 vs. 21,1 měsíce (HR 0,54;  $p = 0,0015$ ), v LUX-Lung 6 pak 31,4 vs. 18,4 měsíce (HR 0,64;  $p = 0,023$ ).

Při snaze o maximální benefit v 1. linii léčby pacientů s NSCLC s mutací EGFR podle názoru prof. Schulera mohou být důležité určité praktické úvahy, které by měly být na paměti. „Co byste dělali u nově diagnostikovaného pokročilého nebo metastatického NSCLC, adenokarcinomu, nevhodného pro chirurgickou resekci?“ zeptal se a dal na výběr ze dvou možností: okamžité zahájení chemoterapie, nebo vyšetření biomarkerů a nasazení léčby na základě analýzy jeho výsledků. Velká většina (82,8 %) hlasujících části auditoria zvolila druhou alternativu – a tu doporučil i prof. Schuler.

V závěru svého vystoupení upozornil i na práci Yanga et al publikovanou letos v *Journal of Clinical Oncology*, podle níž je u pacientů s vyššími plazmatickými koncentracemi afatinibu pravděpodobnější, že bude třeba redukovat dávku.

### **Blokáda rodiny ErbB u dlaždicobuněčného karcinomu plic – poslední klinické poznatky**

Jak upozornil dr. Riyaz Shah z Kent Oncology Centre v Maidstone, Velká Británie, porucha regulace signální dráhy ErbB je často pozorována i u dlaždicobuněčného karcinomu plic (squamous cell carcinoma – SCC), který je vedle adenokarcinomu či velkobuněčného karcinomu dalším typem NSCLC. Ve 2. linii léčby pacientů se SCC plic je indikován erlotinib, reverzibilní EGFR TKI, jenž v této fázi terapie projevuje lepší snášlivost než docetaxel, a to při podobném přežití nemocných s neselektovaným NSCLC a s NSCLC, u něž nebyla detekována mutace EGFR (EGFR wild-type NSCLC). Další benefit, a to nad erlotinibem, by mohl přinést afatinib – díky své schopnosti nevratně inhibovat signalizaci ErbB1 (EGFR), HER2 a HER4. Dr. Shah položil posluchačům v sále několik po sobě jdoucích otázek, na něž přítomní reagovali opět elektronickým hlasováním spočívajícím v jednoduché

volbě jedné z několika možných odpovědí. Průzkum přinesl zajímavé výsledky, jaké terapeutické postupy používají přítomní lékaři u pacientů se SCC: jako standardní péči v 2. linii léčby většina (67,1 %) respondentů uvedla chemoterapii (mj. docetaxel), jako druhý se s velkým odstupem umístil nivolumab a jako třetí erlotinib (11 %); pokud u pacientů se SCC lékaři předepisují erlotinib, 35,1 % hlasujících tak činí nejdříve v 3. linii léčby, 26,1 % se pro něj rozhoduje při  $PS > 2$ , 15,7 % jej používá u starších pacientů, zatímco 11,2 % naopak u mladších, aktivnějších osob; docetaxel u pacientů se SCC volí 43,2 % respondentů při  $PS \leq 2$ , 25,2 % u mladších osob, 14,4 % u všech, 13,7 % při  $PS > 2$  a 3,6 % u starších nemocných; TKIs u pacientů se SCC třetina (37,9 %) hlasujících nepředepisuje, další třetina (35,2 %) je volí u pacientů se SCC ve 2. nebo 3. linii, pokud nejsou vhodné pro chemoterapii, 16,6 % k nim sahá ve 2. i 3. linii léčby a 6,2 % nasazuje TKIs, pokud je pacient po 1. linii léčby stabilní.

Jak již bylo naznačeno výše, afatinib má znamenat další přínos v 2. linii léčby pacientů se SCC plic oproti erlotinibu. Jejich přímé porovnání v této indikaci měla za úkol randomizovaná studie fáze III LUX-Lung 8 ( $n = 795$ ), jejíž výsledky zazněly již na letošním kongresu ASCO, který probíhal od 29. května do 2. června v Chicagu, USA. Jedná se o největší studii fáze III designovanou pro 2. linii léčby pacientů se SCC plic.

Nemocní se SCC ve stadiu IIIB/IV, u nichž došlo k progresi po 1. linii léčby, kterou představoval dublet s platinou – po randomizaci v poměru 1 : 1 užívali v jednom rameni afatinib v dávce 40 mg denně ( $n = 398$ ) a ve druhém rameni erlotinib v dávce 150 mg denně ( $n = 397$ ). Medián věku byl v obou ramenech takřka totožný (65, resp. 64 let). Léčba v obou ramenech trvala do progresu onemocnění nebo do výskytu neakceptovatelných nežádoucích účinků. V tomto „head-to-head“ porovnání afatinib signifikantně (o 19 %) redukoval riziko úmrtí a progresu nemoci oproti erlotinibu – v rameni léčeném afatinibem o 8 % více pacientů přežilo 12. a 18. měsíc.

Výhodu si afatinib udržel napříč většinou endpointů a podskupin. Dokázal

předčít erlotinib jak v ukazateli PFS (medián 2,6 vs. 1,9 měsíce, HR 0,81;  $p = 0,103$ ), tak z hlediska OS (medián 7,9 vs. 6,8 měsíce, HR 0,81;  $p = 0,077$ ). Afatinib se ukázal v lepším světle i v tak důležitých hlediscích, jako jsou podíl pacientů, kteří odpověděli na léčbu (míra kontroly onemocnění 50,5 vs. 39,5 %;  $p = 0,002$ ), přičemž nejlépe odpovídali jedinci se stabilním onemocněním, a délka trvání odpovědi (7,3 vs. 3,7 měsíce).

Při užívání afatinibu pacienti častěji udávali zlepšení některých symptomů, např. zmírnění kašle (zlepšení u 43,4 vs. 35,2 % nemocných;  $p = 0,03$ ), dyspney (zlepšení u 51,3 vs. 44,1 %;  $p = 0,06$ ) a zlepšení kvality života (u 35,7 vs. 28,3 %;  $p = 0,04$ ). Z obecného pohledu byly vedlejší účinky v obou ramenech vyrovnané a reflektovaly předchozí zkušenost s EGFR TKIs. Diarea stupně 3/4 a stomatitida stupně 3 se objevovaly více při užívání afatinibu, vyrážka stupně 3 spíše při podávání erlotinibu.

„Afatinib by měl být tyrozinkinázovým inhibitorem volby u pacientů s pokročilým SCC progredujícím po 1. linii léčby, v níž jim byla podávána chemoterapie,“ konstatoval dr. Shah.

### **Zaměřeno na nedlaždicobuněčný karcinom**

V závěru symposia zazněly dvě kazuistiky, které prezentoval dr. Popat. Auditorium bylo vždy po obeznámení s klinickým případem vyzváno k hlasování o nejlepší léčbě, přičemž respondenti opět volili z nabídnutých možností. Přednášející následně odtajnil eventualitu, která byla dle jeho názoru nejvhodnější, a svůj názor odůvodnil.

#### **Kazuistika 1**

U 64letého muže, bývalého kuřáka (20 krabičkoroků, přestal kouřit v roce 2008), který neměl žádná jiná onemocnění, byl diagnostikován adenokarcinom plic T3 N3 M1a. Byl EGFR negativní, ALK negativní, jeho PD-L1 status byl neznámý. V 1. linii léčby podstoupil šest cyklů chemoterapie (cisplatina/pemetrexed), na tuto léčbu částečně odpověděl a vyskytly se u něj nežádoucí účinky v podobě vyčerpání a anémie. K progresi, tj. vzniku nových lézí v plicích, došlo 11 měsíců po zahájení léčby

1. linie. Pacient má ECOG PS 1 a stále nemá jiné onemocnění.

Na otázku „Co byste nyní udělali ve vaší nemocnici?“ bylo možné vybrat jednu za dvou odpovědí – „provedení nové biopsie a testu úrovně exprese PD-L1“ zvolilo 31,4 % respondentů, zbylých 68,6 % bylo pro druhou variantu, tedy „pokračování ve zvolené léčbě bez určení úrovně exprese PD-L1“. Ukázalo se, že lépe se zvolila menší část hlasujících – u pacienta byla provedena nová biopsie a byla zjištěna exprese PD-L1 o hodnotě 11 %, ve 2. linii léčby byl proto nasazen nivolumab. V odůvodnění dr. Popat demonstroval výsledky otevřené, randomizované studie fáze III CheckMate-057 (n = 582), v níž samotný nivolumab dokázal prodloužit OS i PFS oproti chemoterapii (docetaxel), přičemž jeho superioritu potvrdily úrovně exprese PD-L1.

Na následnou otázku „Co byste nasadili po nivolumabu?“ 51,4 % respondentů v auditoriu vybralo kombinaci nintedanib (Boehringer Ingelheim) + docetaxel, 25 % by volilo samostatný docetaxel, 9,7 % bylo pro monoterapii erlotinibem a 9 % pro nejlepší podpůrnou léčbu. Před upřesněním své volby a odůvodněním dr. Popat nejprve shrnul, že nintedanib je perorální angiokinázový inhibitor, který blokuje simultánně hned tři receptory růstového faktoru – VEGFR, PDGFR  $\alpha$  i  $\beta$  a FGFR –, které jsou zásadním způsobem zapojeny do angiogeneze nádoru, a jejichž blokáda tudíž může vést k inhibici růstu a ší-

ření nádoru. Při jeho užívání nedochází k lékové interakci na úrovni cytochromu P450 a v kombinaci s obvykle používanými chemoterapeutiky má zvladatelný bezpečnostní profil. Následně přiblížil výsledky randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III LUME-Lung 1 (n = 1 314), která byla poprvé prezentována na kongresu ASCO 2013. Projevil se v ní signifikantní benefit z hlediska přežití u nemocných s adenokarcinomem a špatnou prognózou, pokud byla podávána kombinace nintedanibu s docetaxelem: pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u nichž byla ukončena 1. linie léčby, užívali buď kombinaci nintedanib 200 mg dvakrát denně + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v intervalu 21 dní (n = 655), nebo docetaxel + placebo (n = 659). Přidání nintedanibu k docetaxelu prodloužilo OS oproti samotné chemoterapii o 2,3 měsíce (12,6 vs. 10,3 měsíce).

Splněn byl také primární endpoint – kombinace statisticky významně prodloužila PFS (3,4 vs. 2,7 měsíce), a to bez ohledu na histologii nádoru. Kombinace zlepšila i medián OS (9,8 vs. 6,3 měsíce).

Další potvrzení účinnosti kombinace docetaxelu s nintedanibem předložila síťová metaanalýza kombinující přímé a nepřímé důkazy a porovnávající odhadovanou míru rizika pro OS – kombinace dosáhla lepšího výsledku než monoterapie docetaxelem (HR 0,83), monoterapie erlotinibem (HR 0,64) i než monoterapie pemetrexedem (HR 0,82).

## Kazuistika 2

U 61leté ženy, která nikdy nekouřila a nemá významné jiné onemocnění, byl zjištěn adenokarcinom plic ve stadiu IVB. Pacientka byla EGFR negativní, ALK negativní, její PD-L1 status byl neznámý a měla ECOG PS 1. V 1. linii léčby dostala čtyři cykly chemoterapie cisplatina/pemetrexed + kyselina zoledronová. Nepodstoupila udržovací terapii a její nejlepší odpovědí na léčbu bylo stabilizování nemoci. První sken provedený po ukončení 1. linie ukázal progresi, a to nové plicní léze s neproveditelnou biopsií. I nadále měla ECOG PS 1 a neměla jiná onemocnění.

V odpovědi na otázku „Jakou léčbu byste zvolili?“ 68 % hlasovalo pro kombinaci docetaxel + nintedanib. Přednášející vhodnost nasazení kombinace vysvětlil: při volbě léčby u nemocného s adenokarcinomem, NSCLC po chemoterapii podané v 1. linii, je potřeba mít k dispozici další terapeutické možnosti pro ty jedince, kteří na léčbu neodpovídají nebo pro něž je nevhodná – a tou je anti-PD-1/PD-L1. A na základě příznivých dat o OS, která vyplývají z porovnání se samotným docetaxelem, je u pacientů s adenokarcinomem a dobrým výkonostním stavem, kteří neodpovídají na chemoterapii použitou v 1. linii nebo brzy progredují, anebo kteří jsou PD-L1 negativní, validní léčebnou možností kombinace nintedanib + docetaxel.

*Převzato z AM Review 22/2015.*