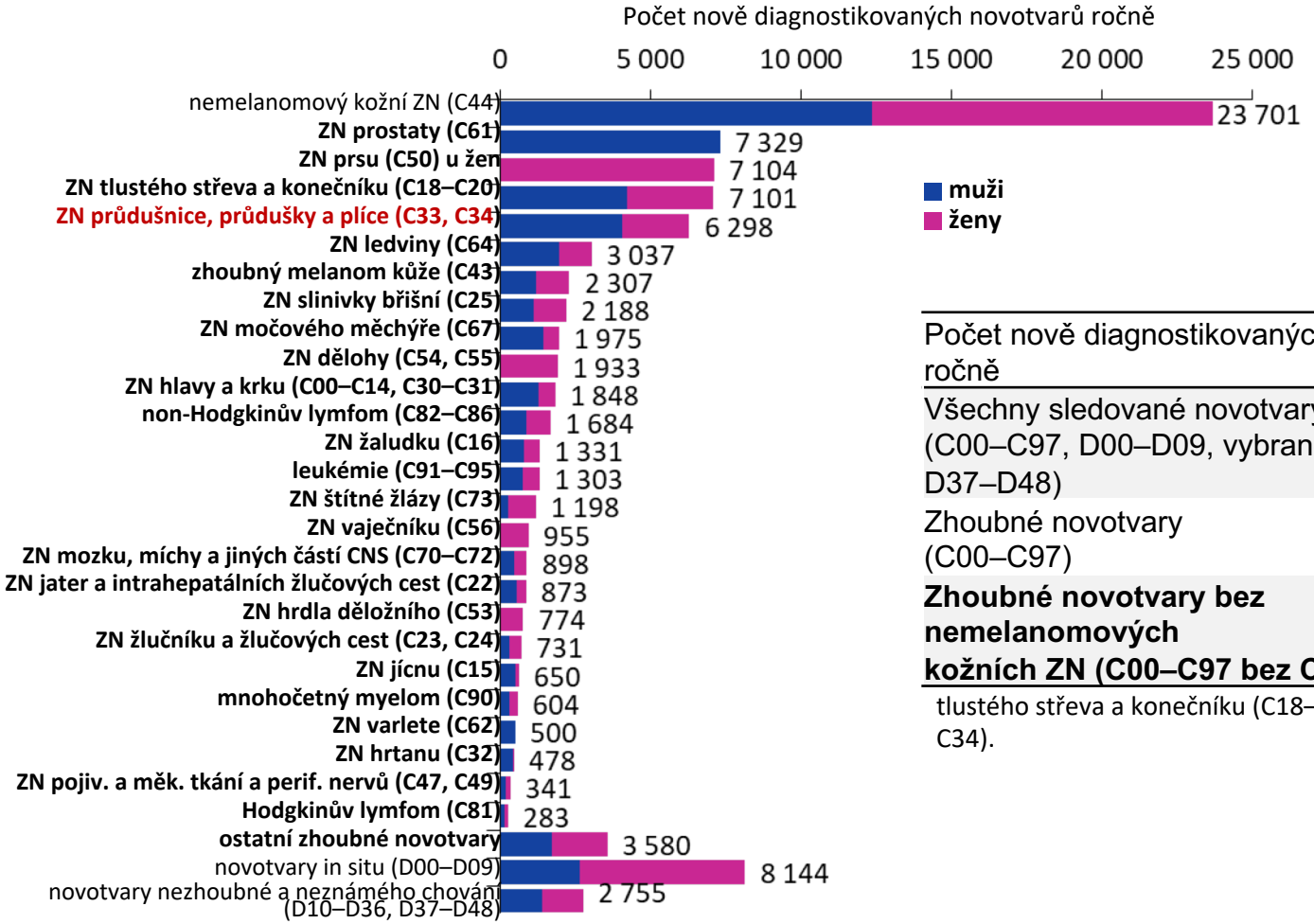
Změny v přežívání nemocných s karcinomem plic při využití nových diagnostických a léčebných metod

Jana Skřičková

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Incidence novotvarů v ČR v letech 2016–2020

Zdroj: Národní onkologický registr

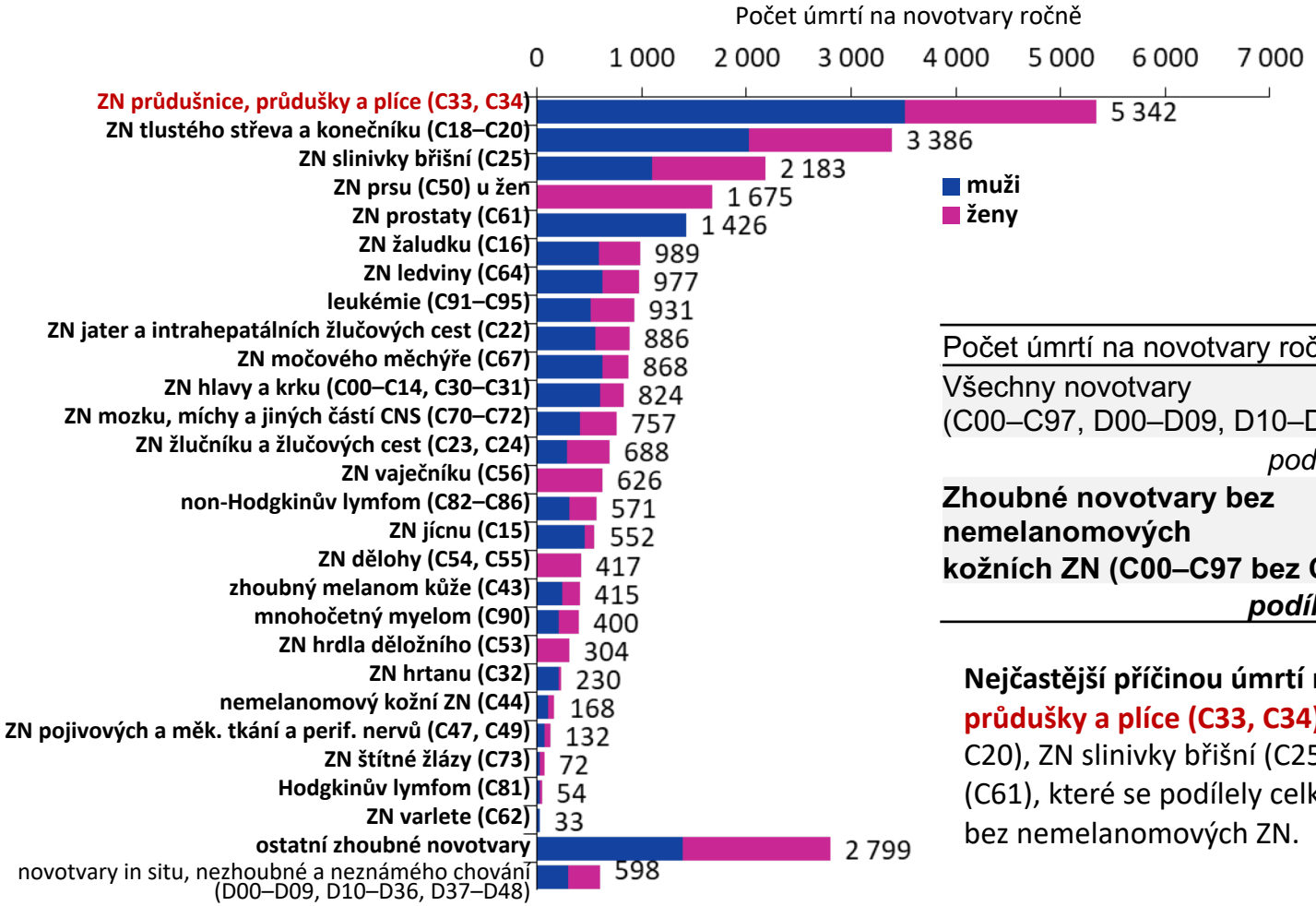


Počet nově diagnostikovaných novotvarů ročně	Muži	Ženy	Celkem
Všechny sledované novotvary (C00–C97, D00–D09, vybrané D10–D36, D37–D48)	47 008	44 894	91 901
Zhoubné novotvary (C00–C97)	42 942	38 061	81 002
Zhoubné novotvary bez nemelanomových kožních ZN (C00–C97 bez C44)	**30 562**	**26 739**	**57 302**

tlustého střeva a konečníku (C18–C20) a ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34).

Mortalita na novotvary v České republice v letech 2016–2020

Zdroj: Český statistický úřad



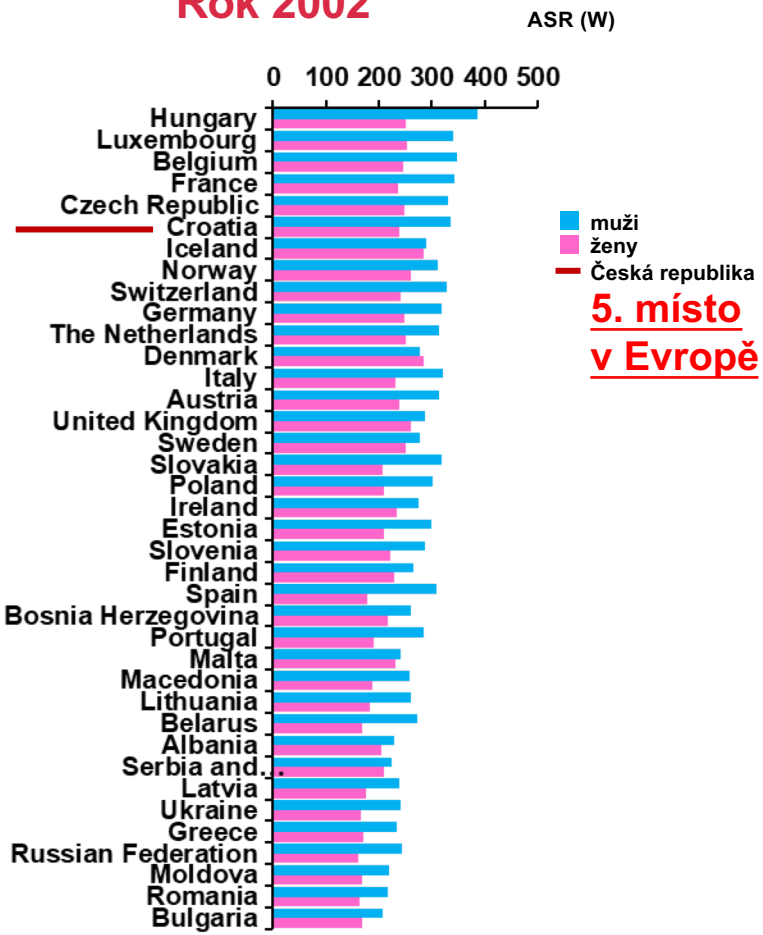
Počet úmrtí na novotvary ročně	Muži	Ženy	Celkem
Všechny novotvary (C00–C97, D00–D09, D10–D36, D37–D48)	15 652	12 650	28 302
podíl ze všech úmrtí	*26,8 %*	*22,5 %*	*24,7 %*
Zhoubné novotvary bez nemelanomových kožních ZN (C00–C97 bez C44)	**15 248**	**12 287**	**27 536**
podíl ze všech úmrtí	***26,1 %***	***21,8 %***	***24,0 %***

Nejčastější příčinou úmrtí na novotvary byly **ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34),** ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20), ZN slinivky břišní (C25), ZN prsu (C50) u žen a ZN prostaty (C61), které se podílely celkem na 50 % úmrtí na zhoubné novotvary bez nemelanomových ZN.

Incidence ZN (C00–C97) v mezinárodním srovnání

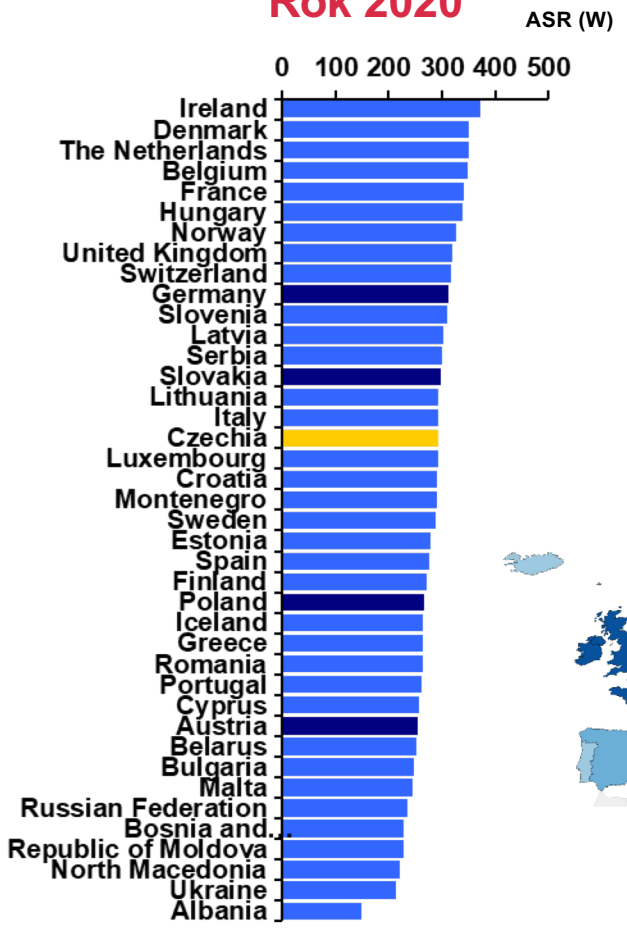
Zdroj: Globocan 2020; ASR (W): věkově standardizovaná incidence na světový standard

Rok 2002

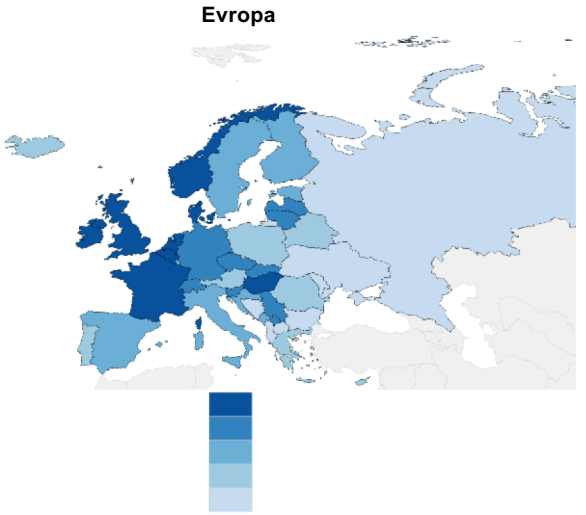


5. místo v Evropě

Rok 2020



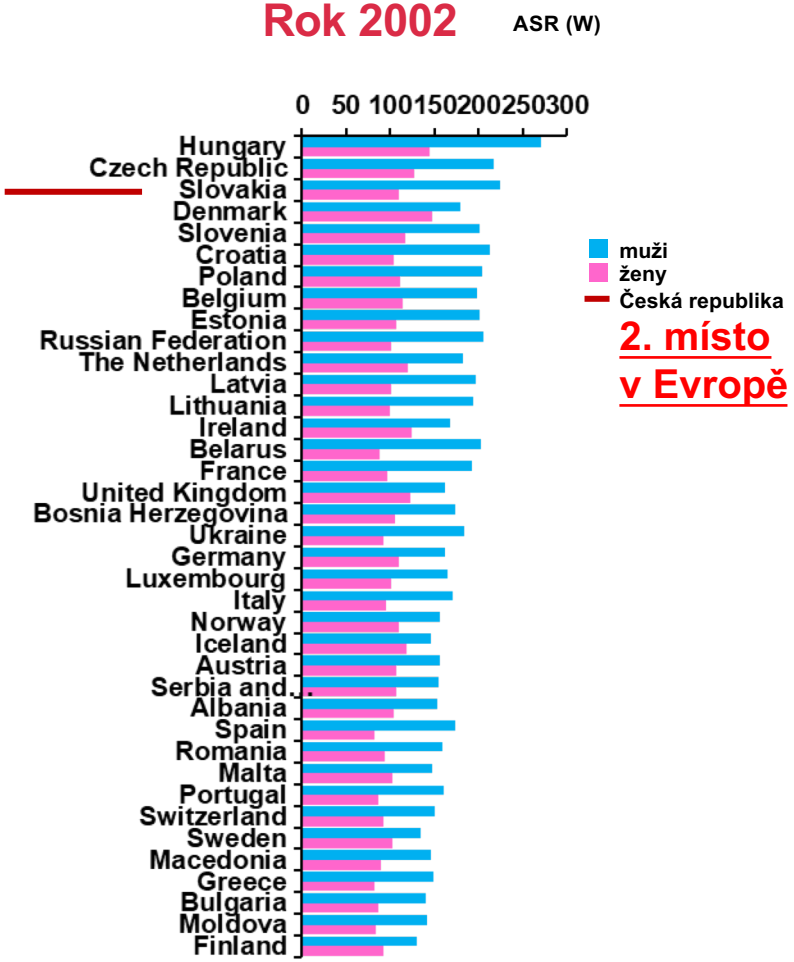
16.–17. místo v Evropě



Mortalita ZN (C00–C97) v mezinárodním srovnání

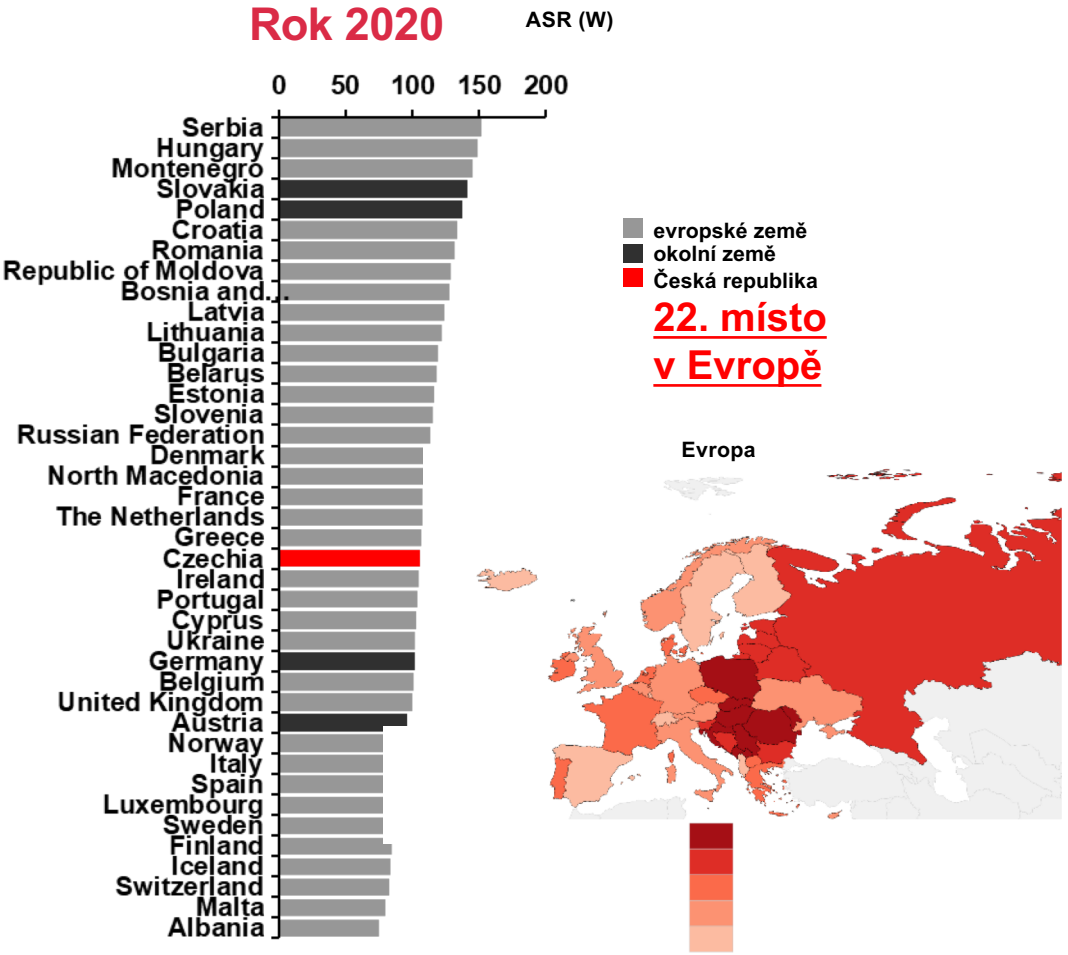
Zdroj: Globocan 2020; ASR (W): věkově standardizovaná mortalita na světový standard

Rok 2002



2. místo v Evropě

Rok 2020



22. místo v Evropě

Celková zátěž nádory plic (C33, C34) v ČR

V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno 6 459 pacientů se ZN plic (= 7,4 % všech nově zjištěných ZN).

V roce 2018 zemřelo 5 401 osob v souvislosti se ZN plic (= 19,5 % všech úmrtí na ZN).

Celkem k 31. 12. 2018 v ČR žilo 12 322 osob se ZN plic nebo s minulostí tohoto onemocnění.

Národní onkologický registr – ZN plic (C33, C34)

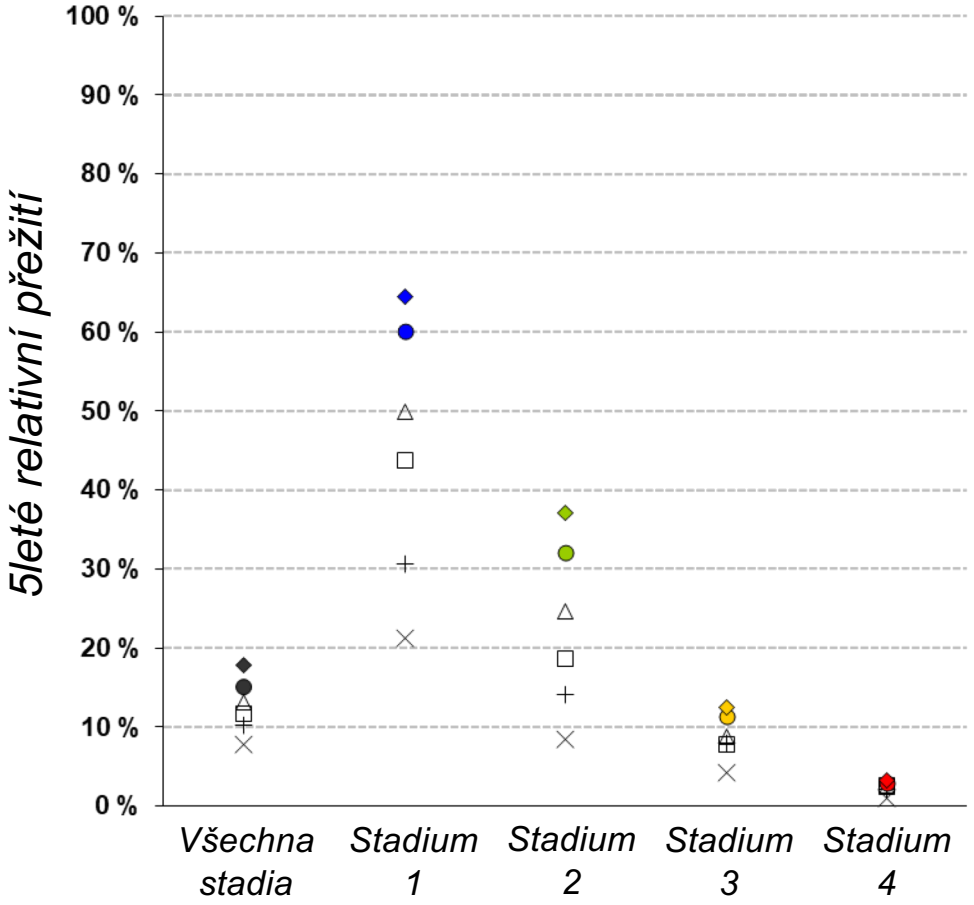
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	*Průměrná meziroční změna 2014–2018*
Incidence	6 603	6 575	6 526	6 486	6 618	6 902	6 717	6 459	*−0,16 %*
Mortalita	5 630	5 583	5 487	5 466	5 350	5 574	5 662	5 401	*−0,27 %*
Prevalence	10 184	10 441	10 723	11 037	11 485	12 040	12 249	12 322	*+2,83 %*

Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

5leté relativní přežití: léčení pacienti se ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)

ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33–C34)

Léčení pacienti = pacienti s proběhlou primární protinádorovou léčbou dle dat NOR.



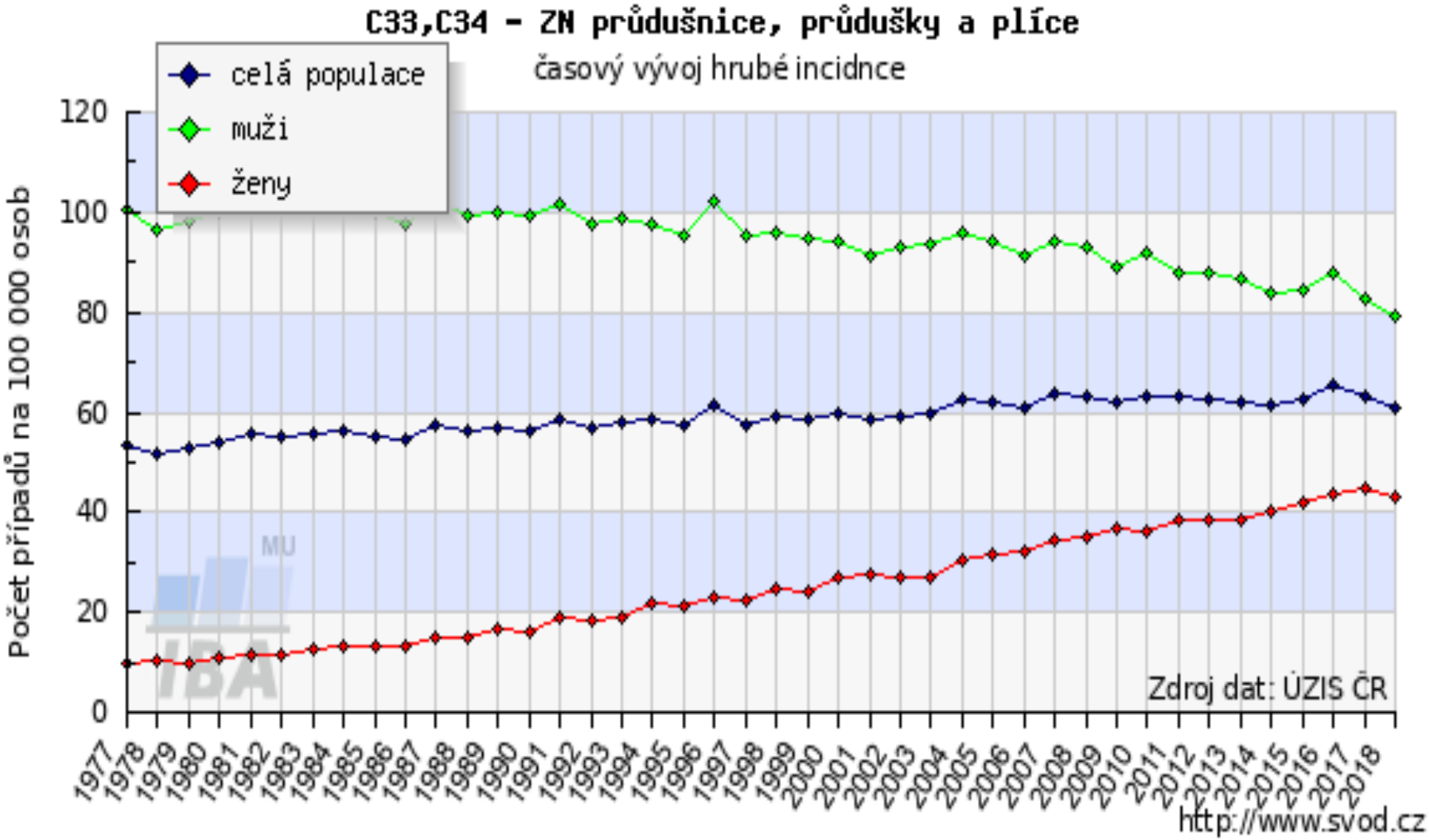
	Kohortní analýza 1990–1993	Kohortní analýza 1994–1998	Kohortní analýza 1999–2003	Kohortní analýza 2004–2008	Kohortní analýza 2009–2013	Analýza periody 2014–2018
Stadium 1	**21,3 %**	**30,7 %**	**43,7 %**	**50,0 %**	**60,1 %**	**64,4 %**
Stadium 2	8,4 %	14,1 %	18,6 %	24,7 %	32,0 %	37,1 %
Stadium 3	4,2 %	8,0 %	7,8 %	8,7 %	11,4 %	12,6 %
Stadium 4	**1,0 %**	**2,1 %**	**2,6 %**	**2,5 %**	**2,9 %**	**3,2 %**
Celkem	**7,8 %**	**10,2 %**	**11,7 %**	**13,1 %**	**15,1 %**	**17,8 %**

◇ *Analýza periody 2014–2018*
○ *Kohortní analýza 2009–2013*
△ *Kohortní analýza 2004–2008*
□ *Kohortní analýza 1999–2003*
\+ *Kohortní analýza 1994–1998*
× *Kohortní analýza 1990–1993*

*Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově **standardizovány**.*

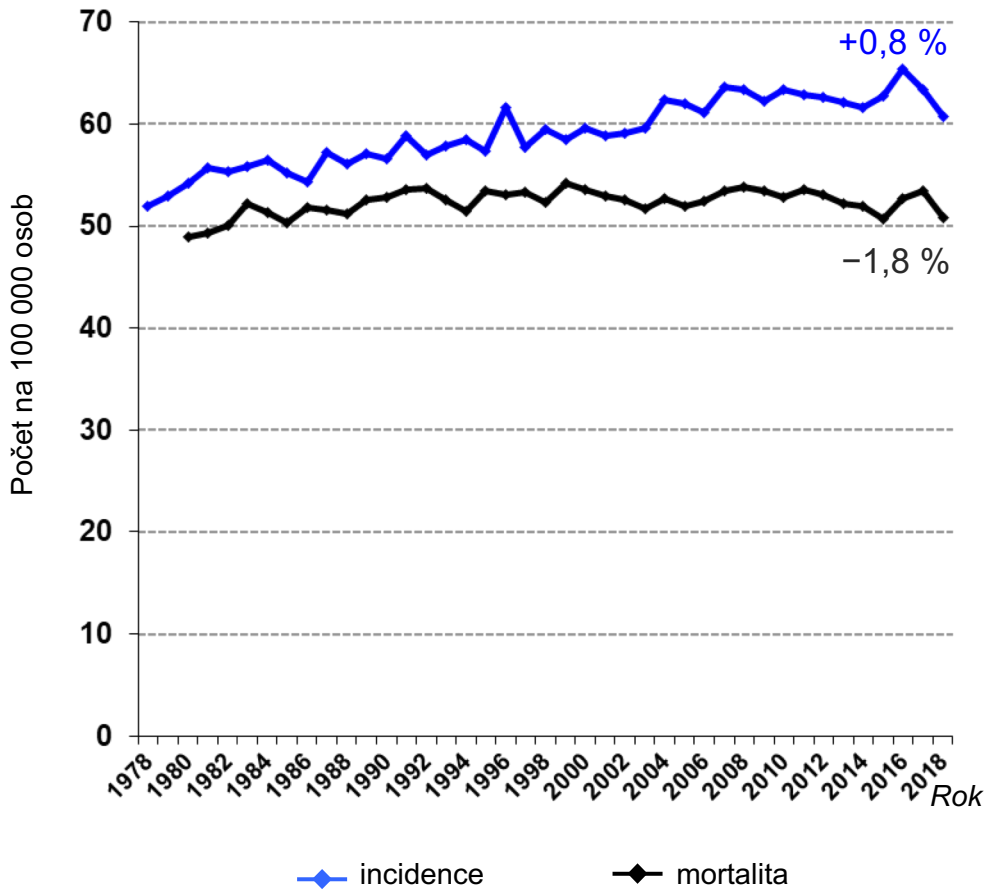
Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Karcinom plic - incidence 1977 - 2018



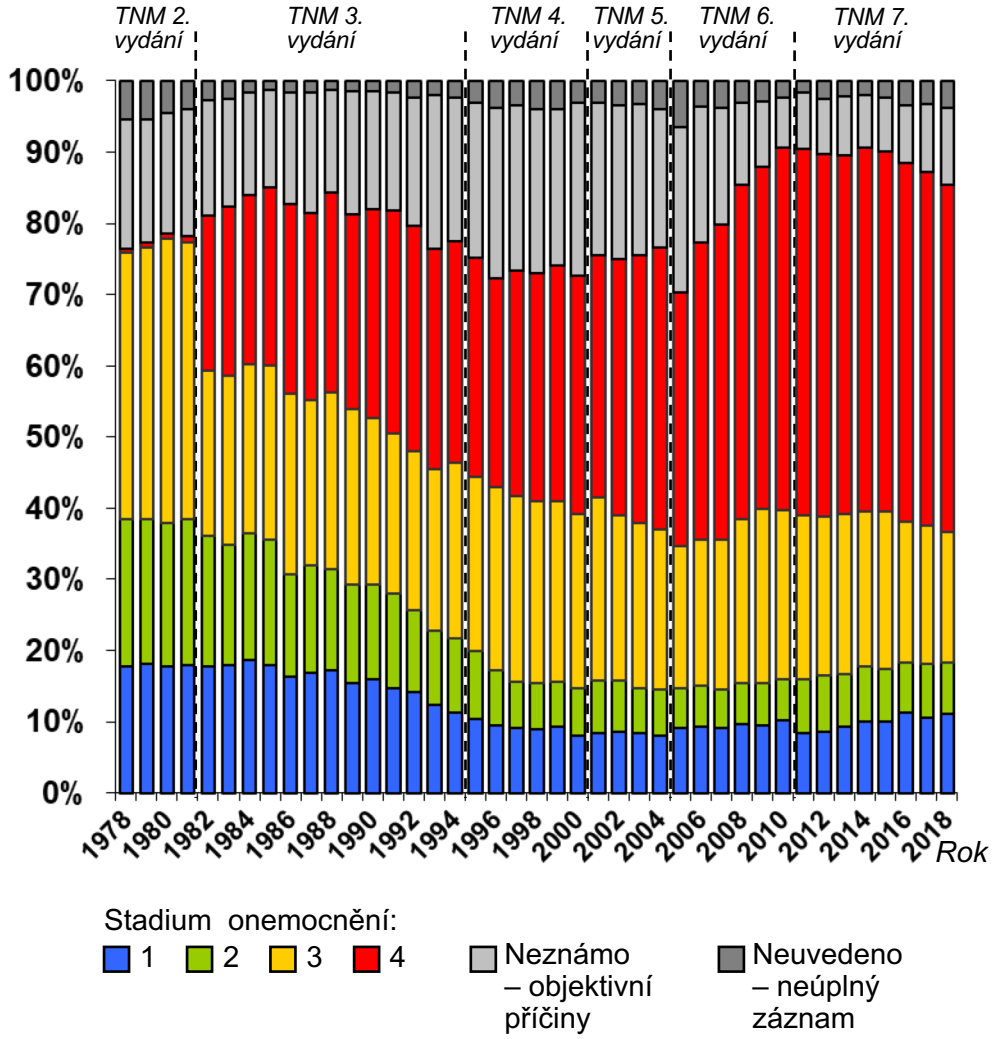
Epidemiologie ZN plic (C33, C34) v časovém trendu

Vývoj incidence a mortality



%: trend růstu mezi roky 2008–2018

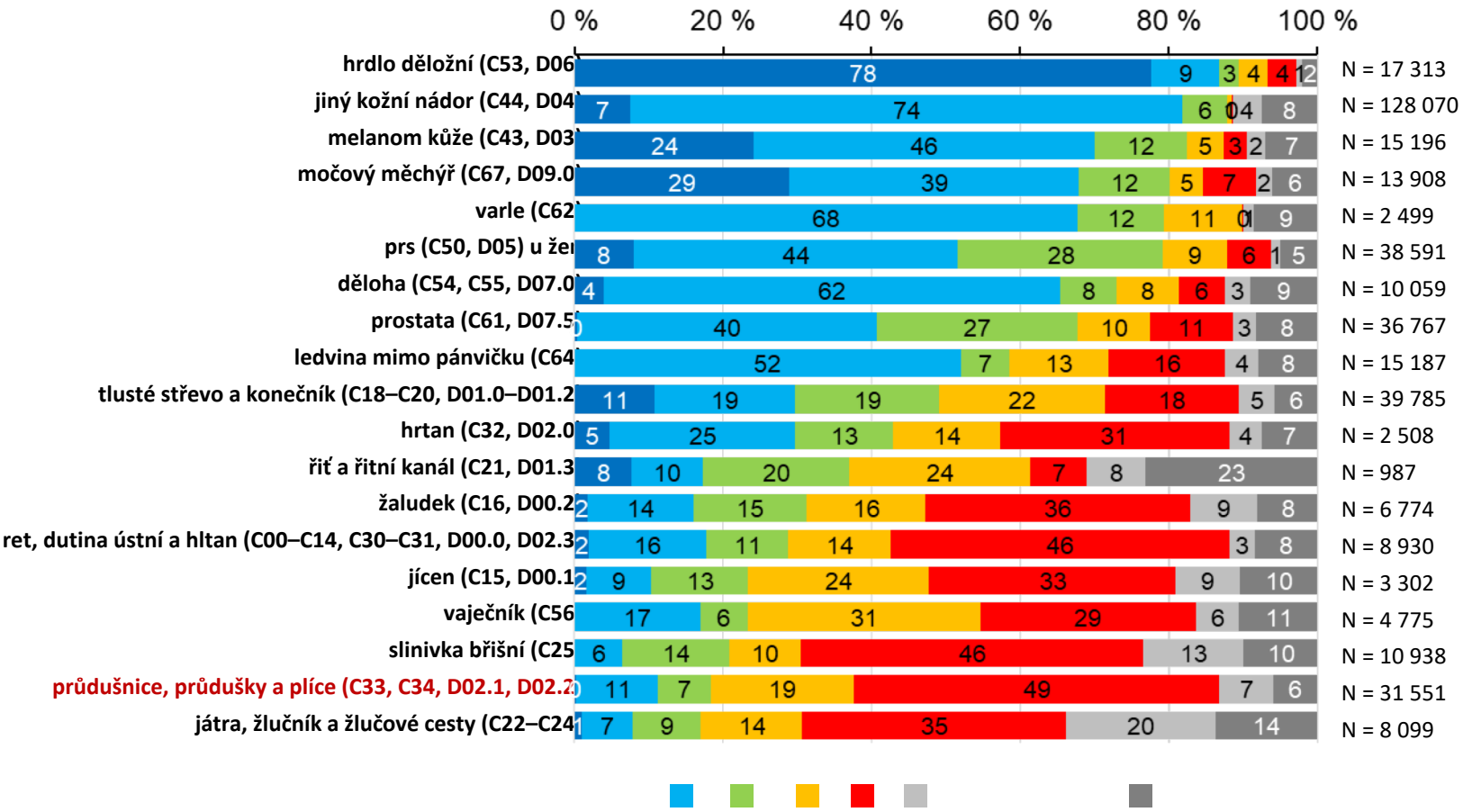
Vývoj záchytu stadií onemocnění



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

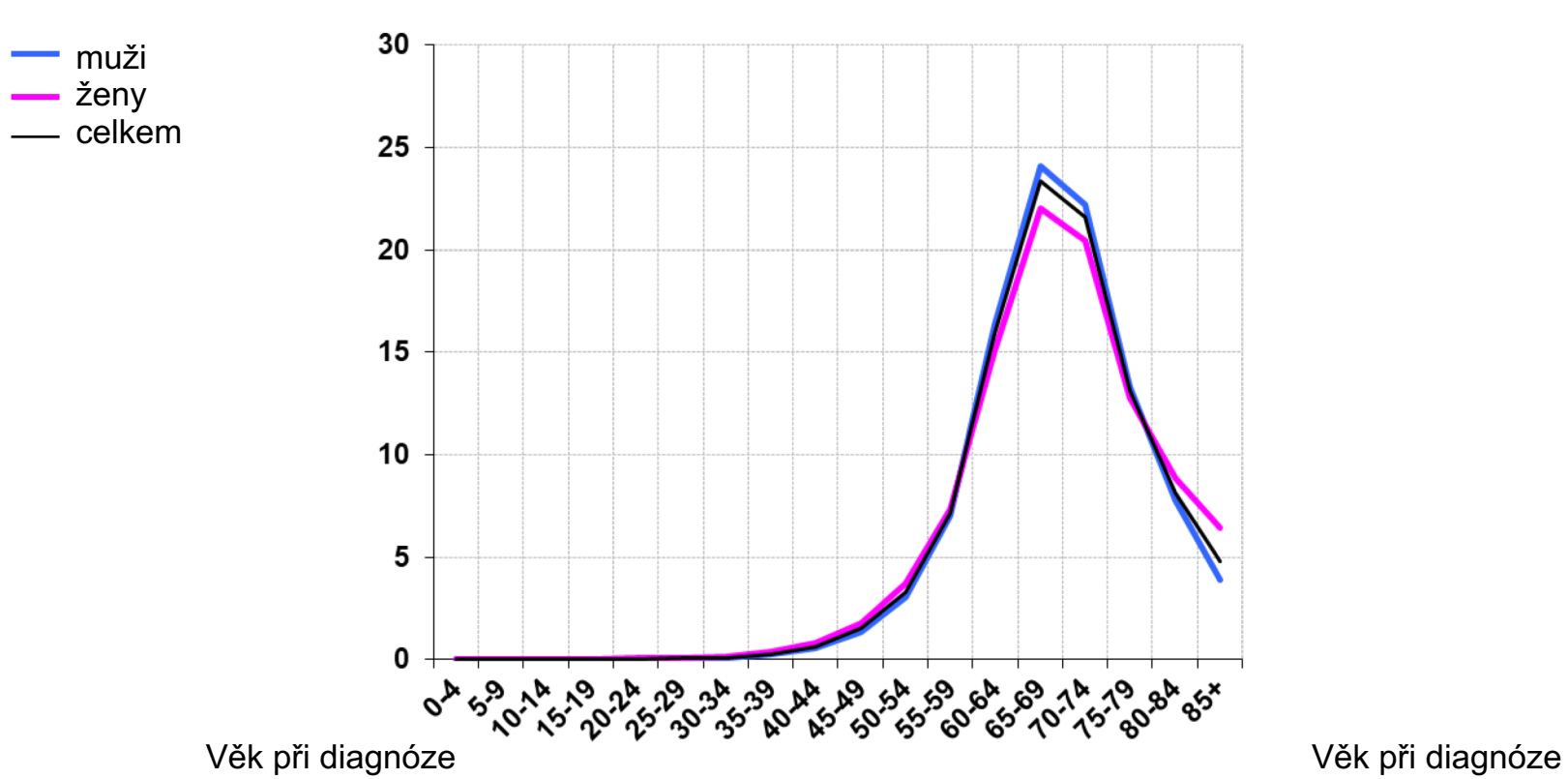
Záchyt onkologických onemocnění v ČR dle klinického stádia v letech 2016–2020

Zdroj: Národní onkologický registr



Věk pacientů se ZN plic (období 2014–2018)

Věková struktura



	Muži N = 21 697	Ženy N = 11 485	Celkem N = 33 182
Průměr	**69 let**	**69 let**	**69 let**
Medián	**69 let**	**69 let**	**69 let**
25.–75. kvantil	**64–74 let**	**63–76 let**	**63–75 let**

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Příznaky onemocnění

- Jakýkoli příznak bývá znamením pokročilého onemocnění
  - Kašel, i chronický, který mění svůj charakter,
  - Hemoptýza
  - Chrapot
  - Dušnost
  - Bolesti na hrudi
  - Jiné, související s metastázami

Diagnostika

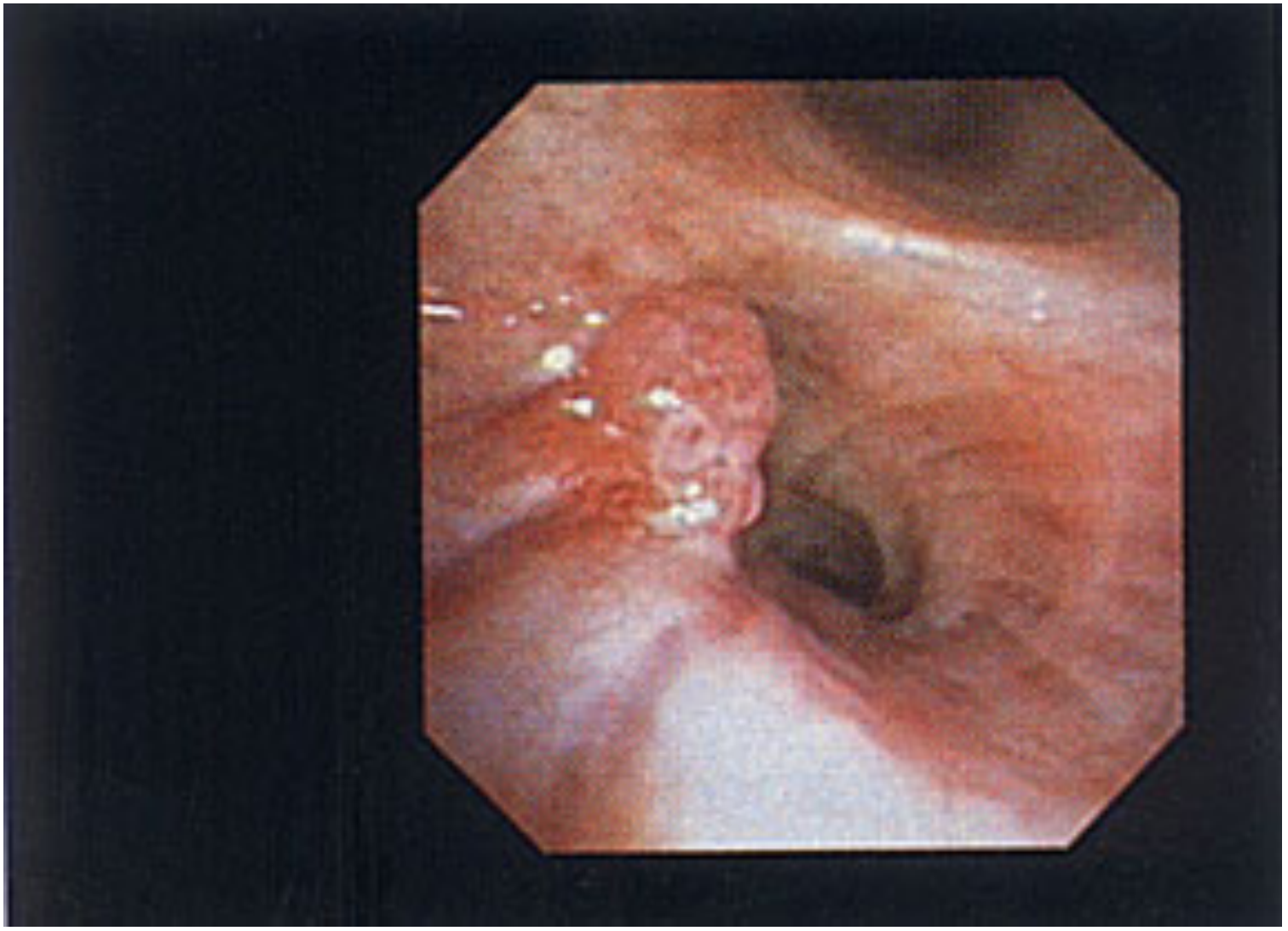
- **Anamnéza, objektivní vyšetření**
- **Vyšetření zaměřená na určení rozsahu nádoru**
  Skiagram hrudníku, CT, PET/CT, MR, scintigrafie skeletu, sonografie….
- **Vyšetření zaměřená stanovení přesné morfologické diagnózy**

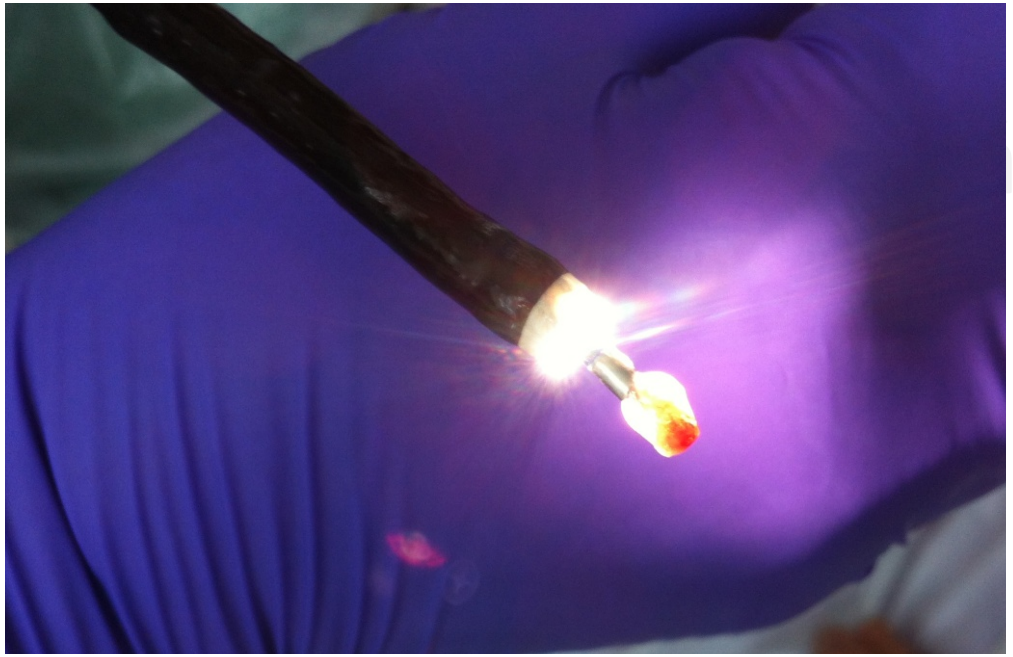
  Bronchoskopie (nejrůznější modality), punkce, pleuroskopie, chirurgická diagnostika….

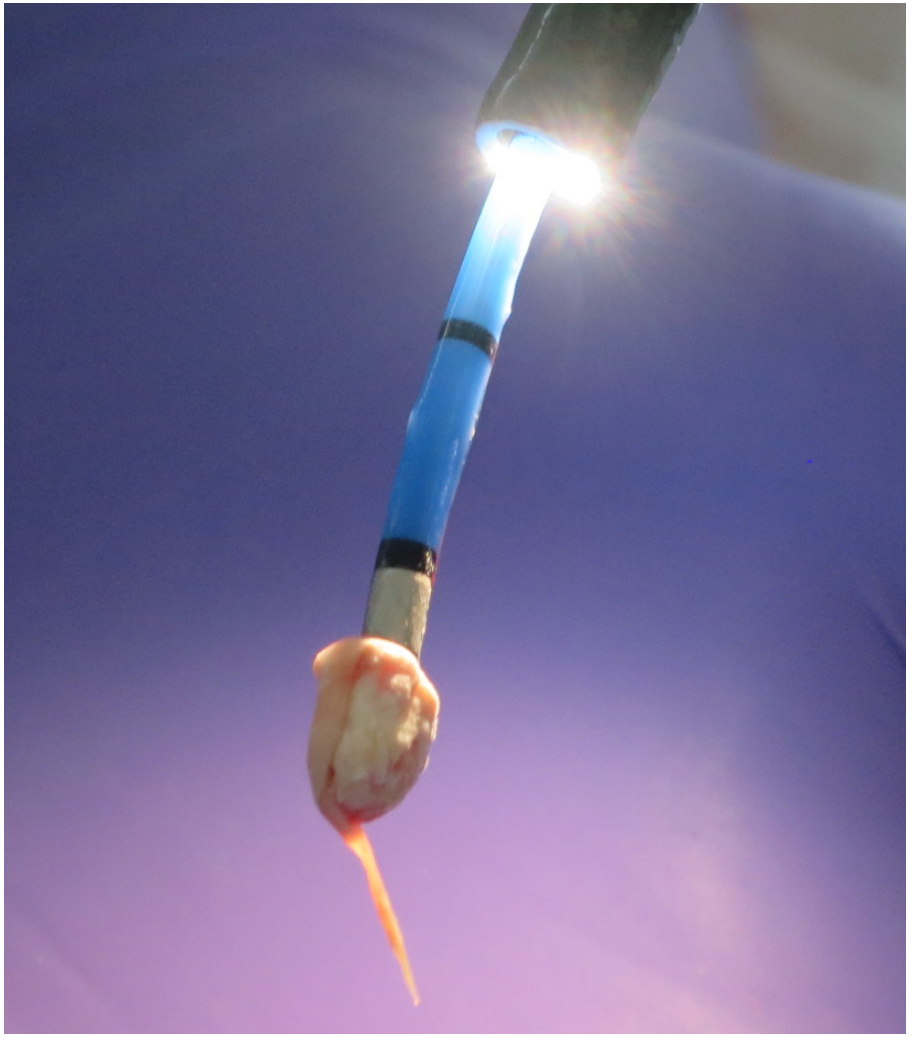
Vyšetření prediktivních markerů

Přesná morfologická diagnóza, molekulárně genetické vyšetření, vyšetření exprese PD-L1

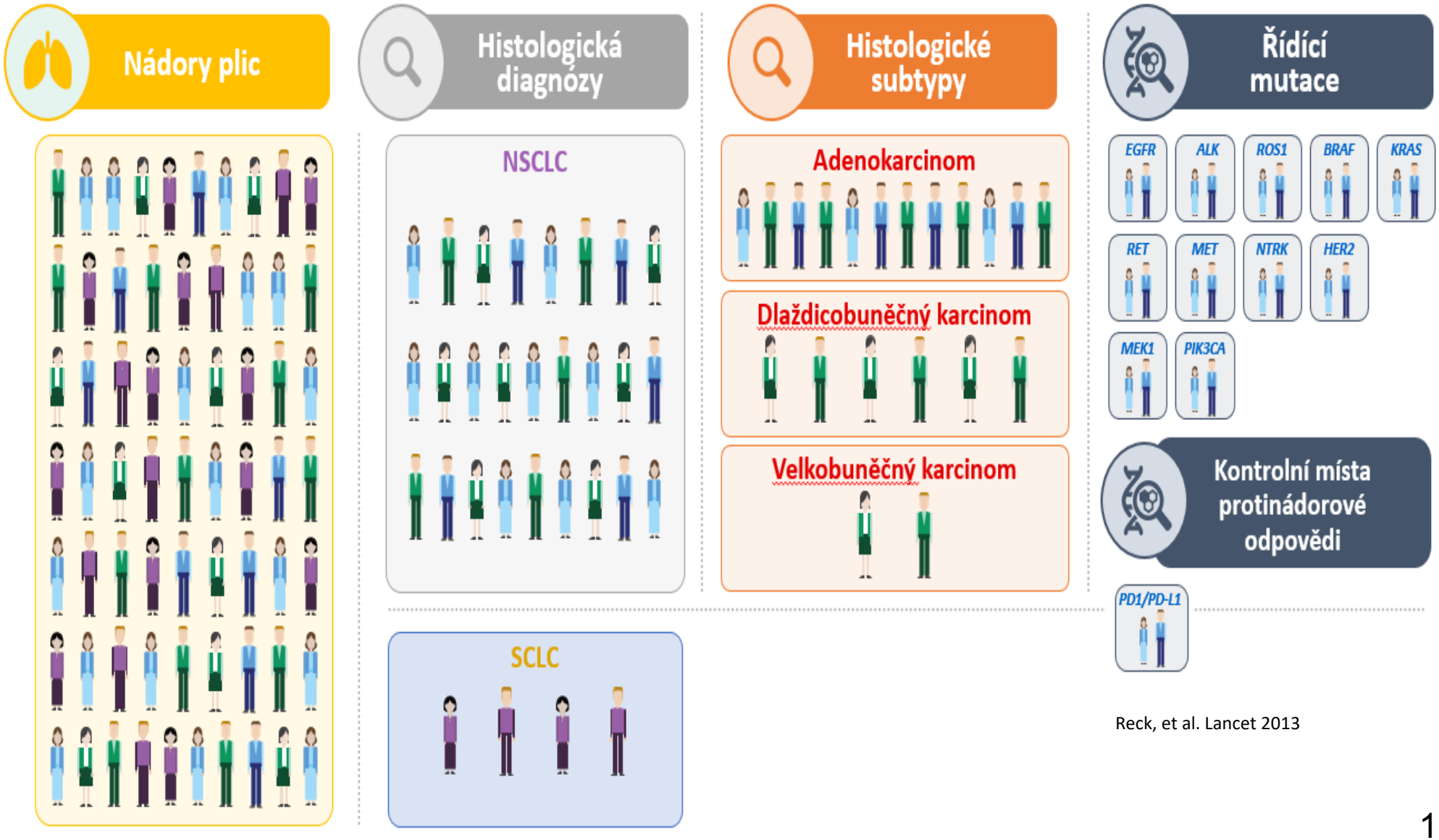
GRANULACE NÁDOROVÉHO PŮVODU







Karcinom plic není jeden nádor



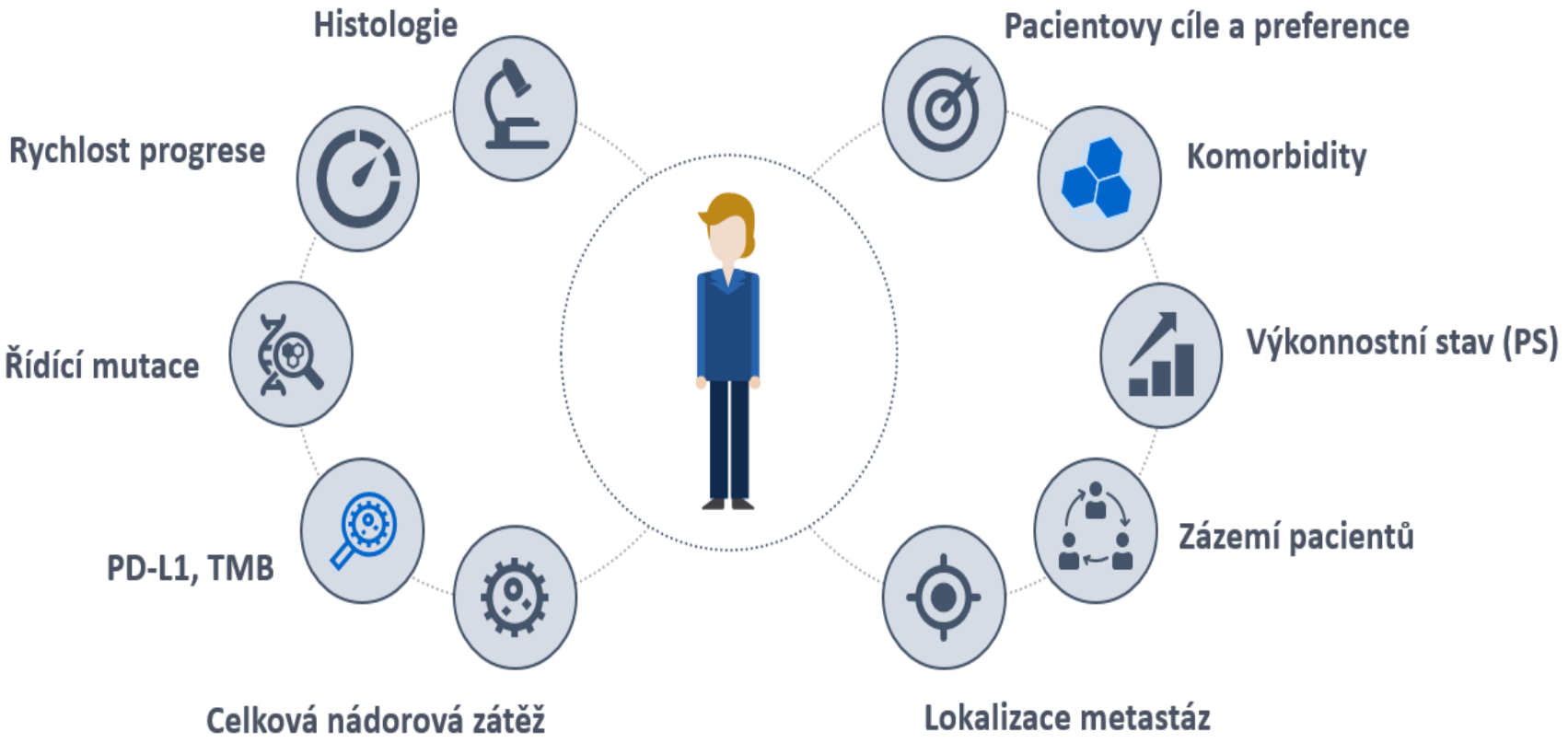
Reck, et al. Lancet 2013

Současné léčebné možnosti karcinomu plic

- Chirurgická léčba
- Lokální léčba – bronchoskopické výkony, zákroky v pohrudniční dutině
- Radioterapie
- Chemoterapie – v kombinaci či samostatně
- Cílená (terčová) biologická léčba – na základě vyšetření prediktivních markerů
- Imunoterapie

Roste význam personalizovaného přístupu k nemocnému

(nejvhodnější léčba pro daného jedince)

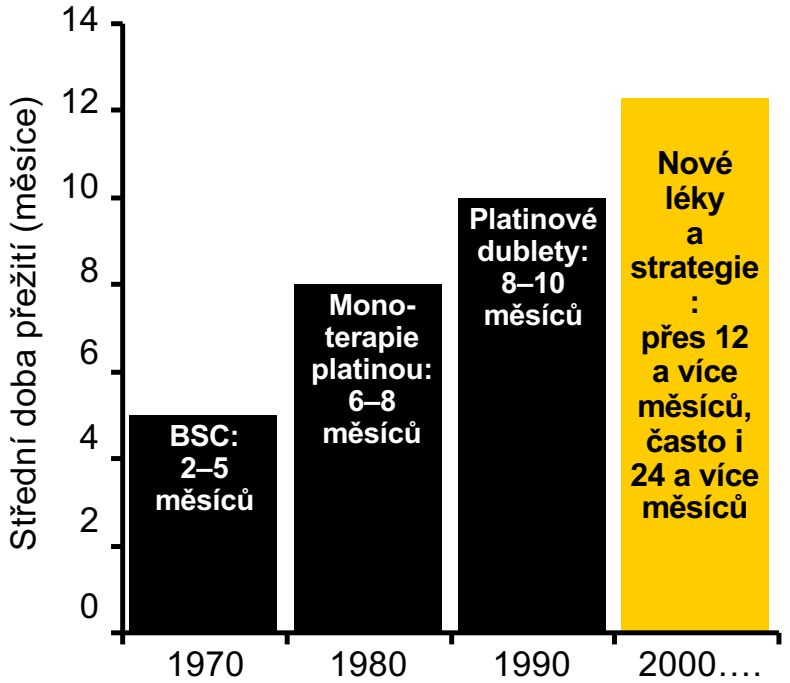


Planchard, et al. Ann Oncol 2018;

NSCLC – s metastázami délka přežití se prodlužuje, ale vyléčení zatím není možné

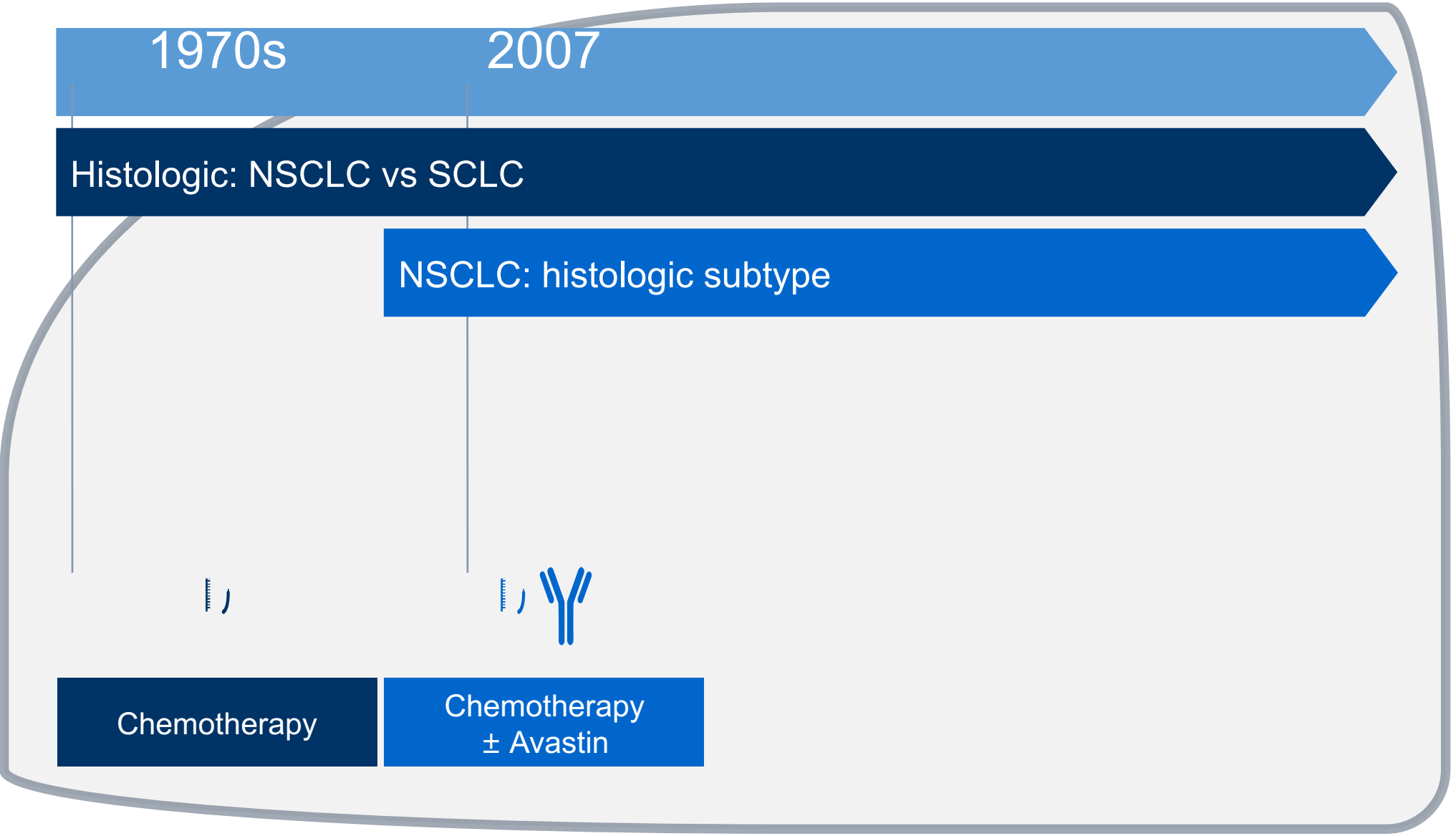
Vývoj léčby umožnil další zlepšení výsledků léčby

NSCLC = chronické onemocnění



BSC = nejlepší podpůrná léčba

Léčba karcinomu plic v minulosti ….

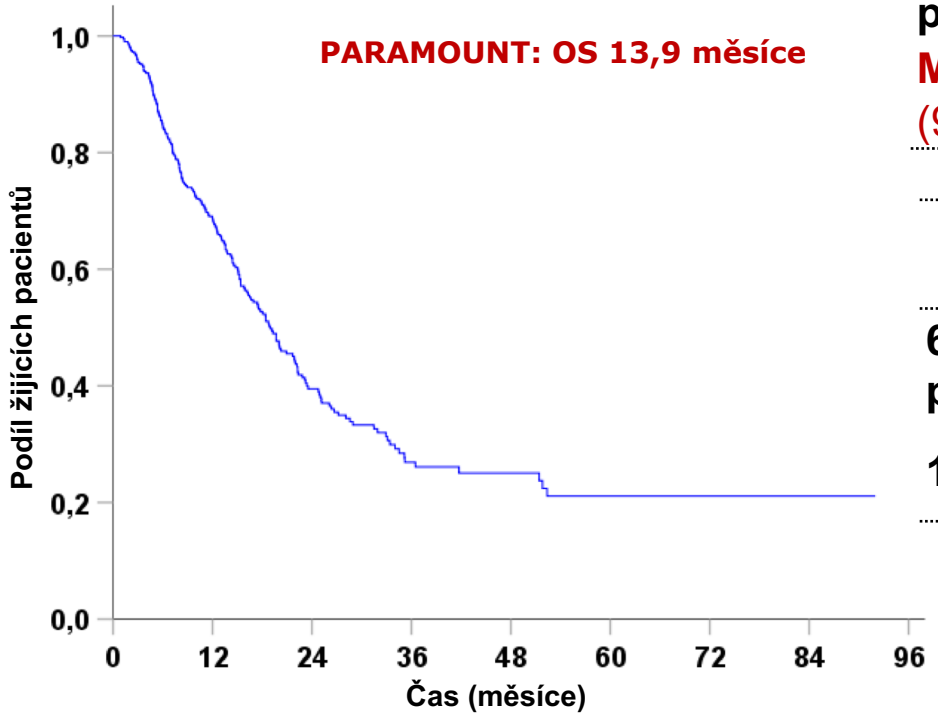


- Zpočátku přežití 4-6 měsíců (chemoterapie platinou)

Celkové přežití od data zahájení chemoterapie dle morfologické diagnózy

Ares L. et al. Lancet Oncol

PARAMOUNT: OS 13,9 měsíce

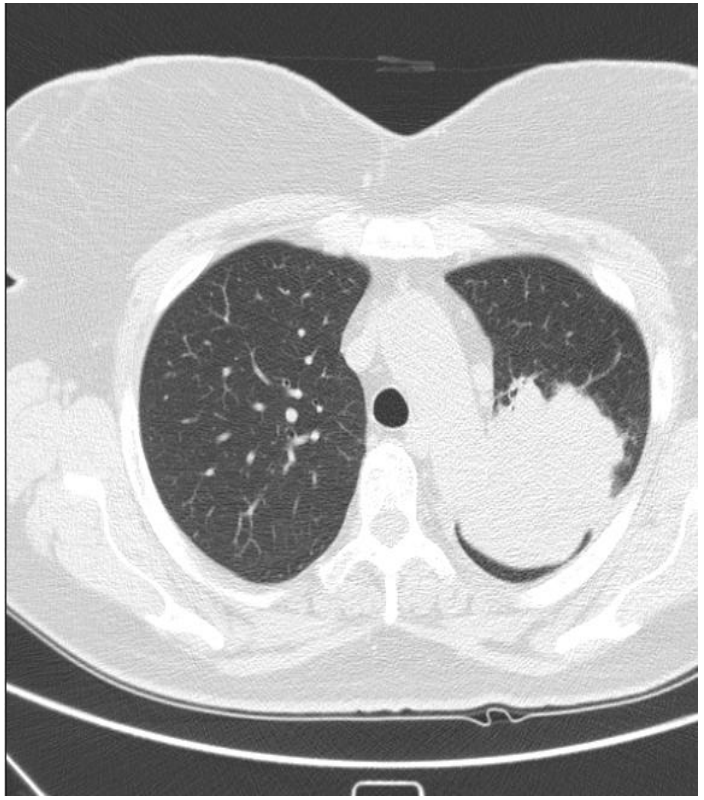


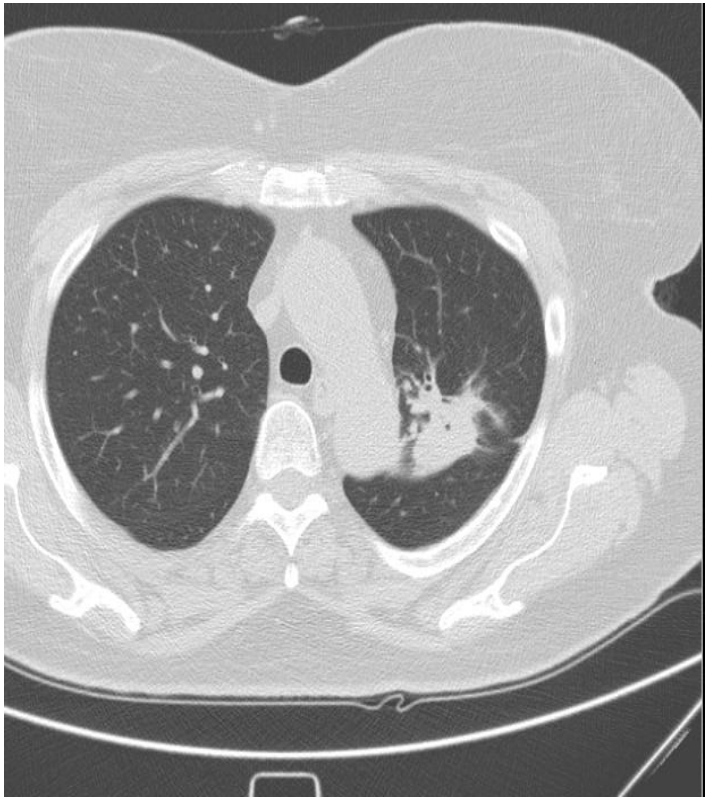
Počet pacientů	**412**
Medián OS (95% IS)	**18,9 měsíce** (16,0–21,9)

	OS (%, 95% IS)
6měsíční přežití	84,4 (80,7–88,0)
1leté přežití	68,7 (63,8–73,6)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

CT hrudníku před a po IV. sérii chemoterapie





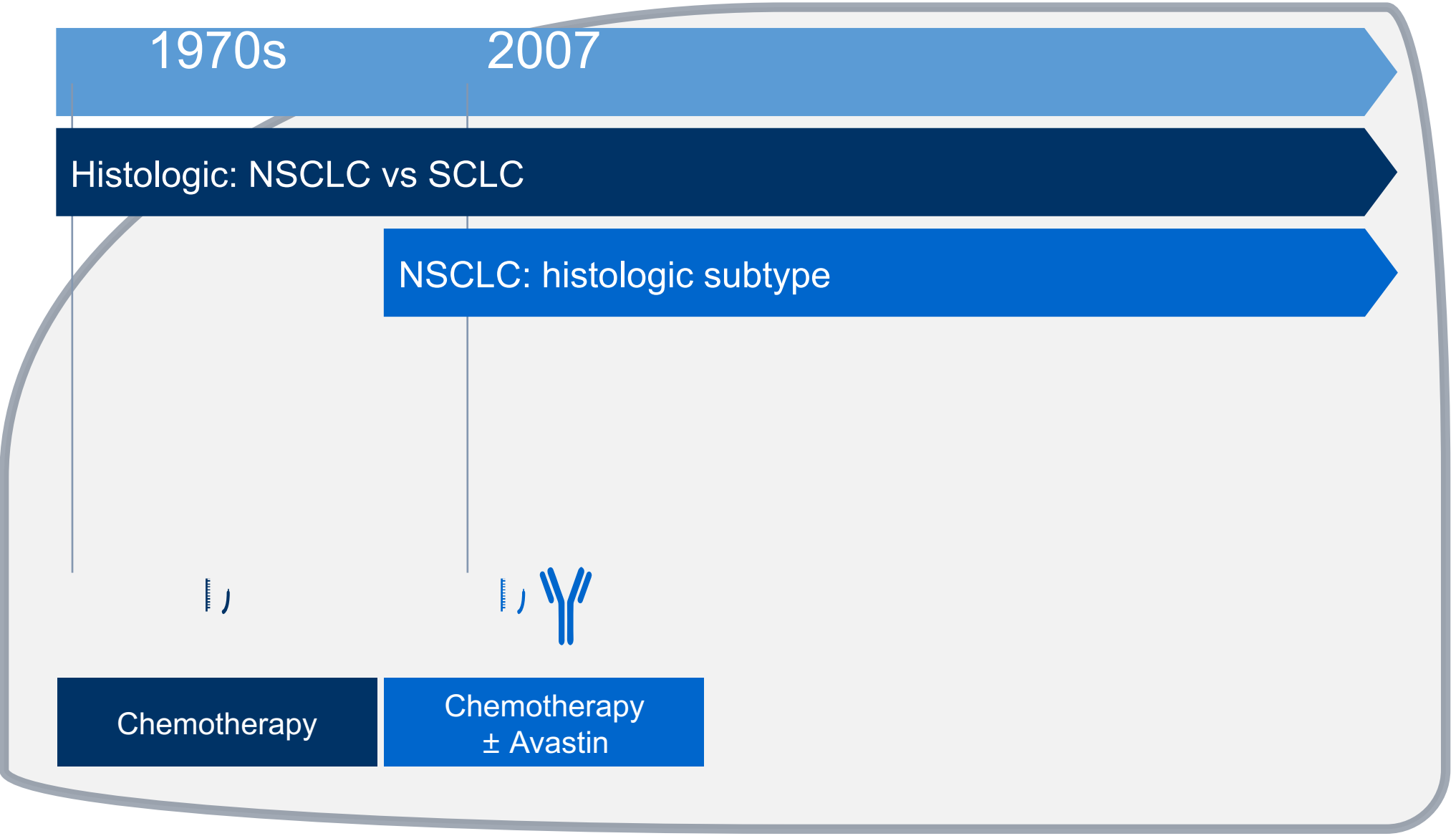
Biologická léčba (cílená, terčová)

Léky biologické léčby - všechny léky, jejichž účinek je jiný, než necílené poškozování nukleových kyselin

Monoklonální protilátky, které jsou namířeny proti některému proteinovému cíli

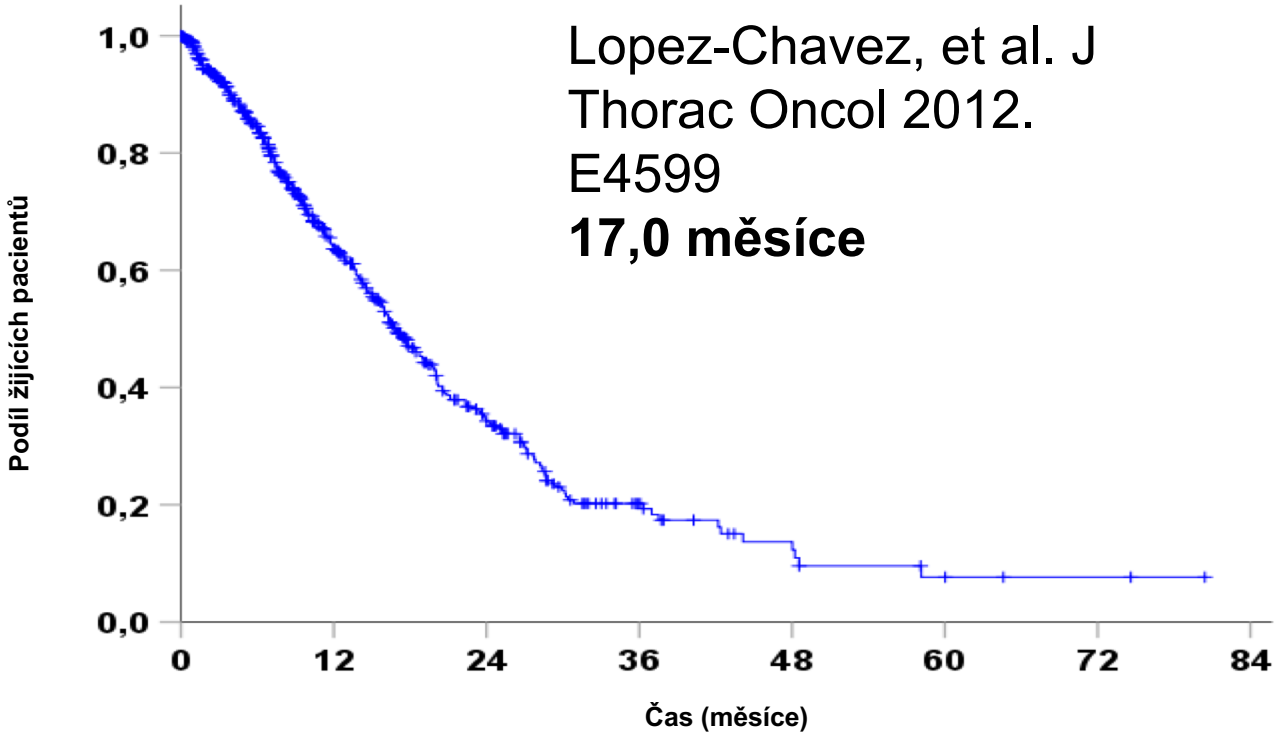
Inhibitory s velmi nízkou molekulovou hmotností, které blokují aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu

Léčba karcinomu plic v minulosti ….



- Zpočátku přežití 4-6 měsíců (chemoterapie platinou)

Celkové přežití od data zahájení léčby monoklonální protilátkou zpomalující novotvorbu cév a chemoterapií - ČR



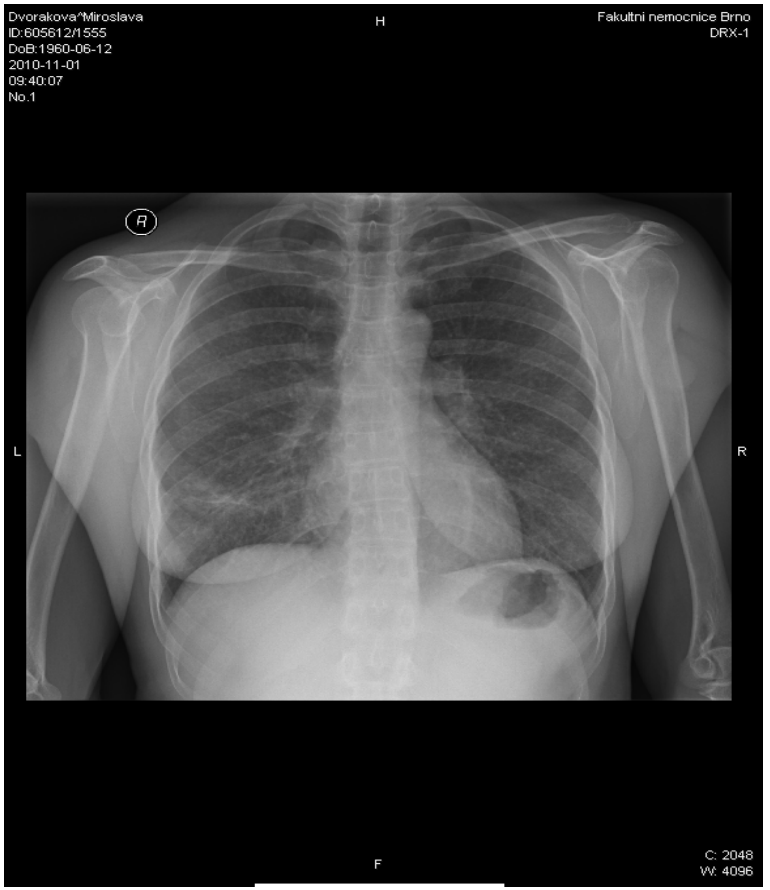
Lopez-Chavez, et al. J Thorac Oncol 2012.
E4599
17,0 měsíce

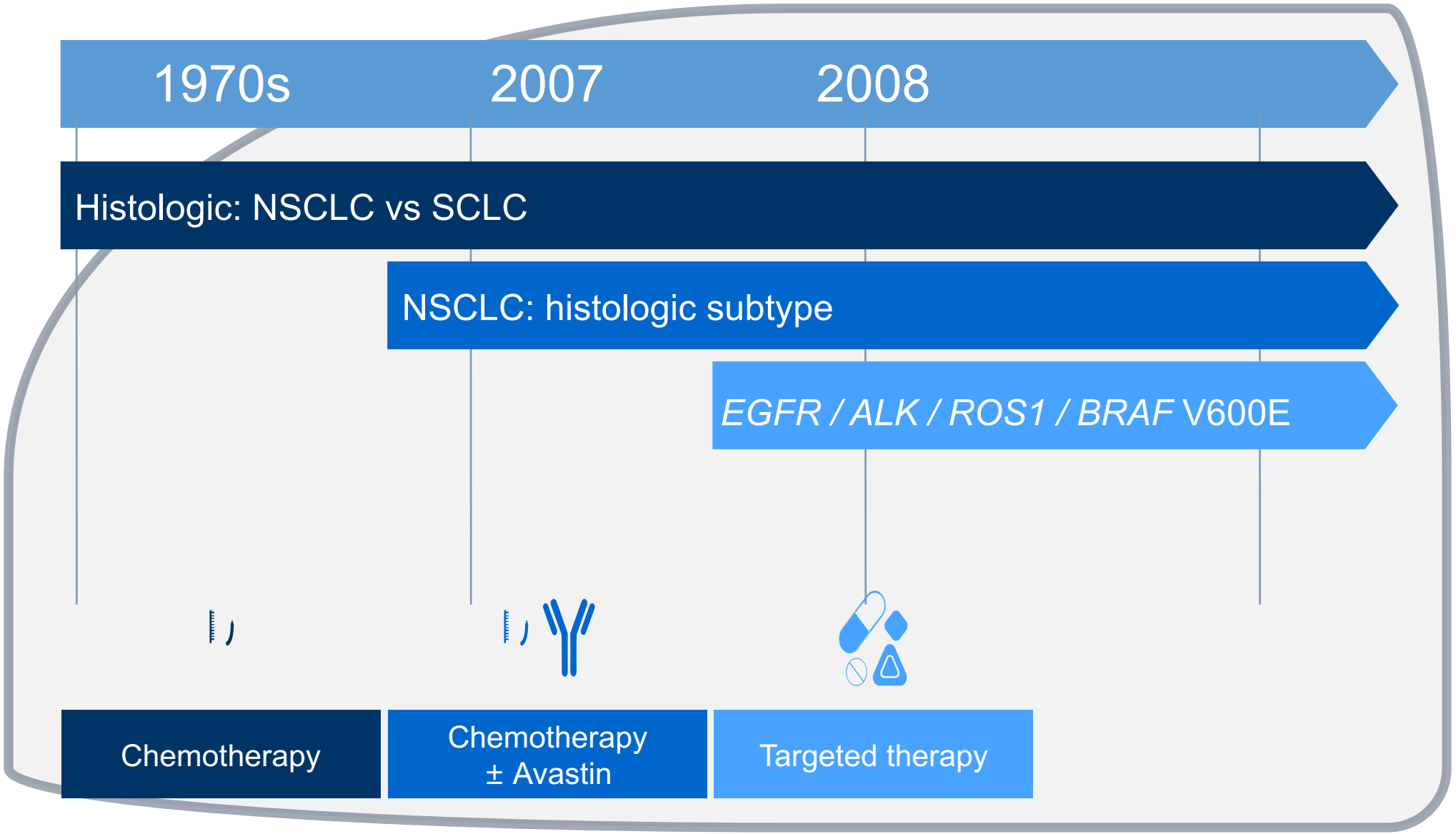
Počet pacientů	**620**
Medián OS (95% IS)	**16,9 měsíce (15,0–18,8)**

	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	92,1 (89,8–94,5)
6měsíční přežití	84,5 (81,4–87,7)
1leté přežití	63,6 (59,1–68,2)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

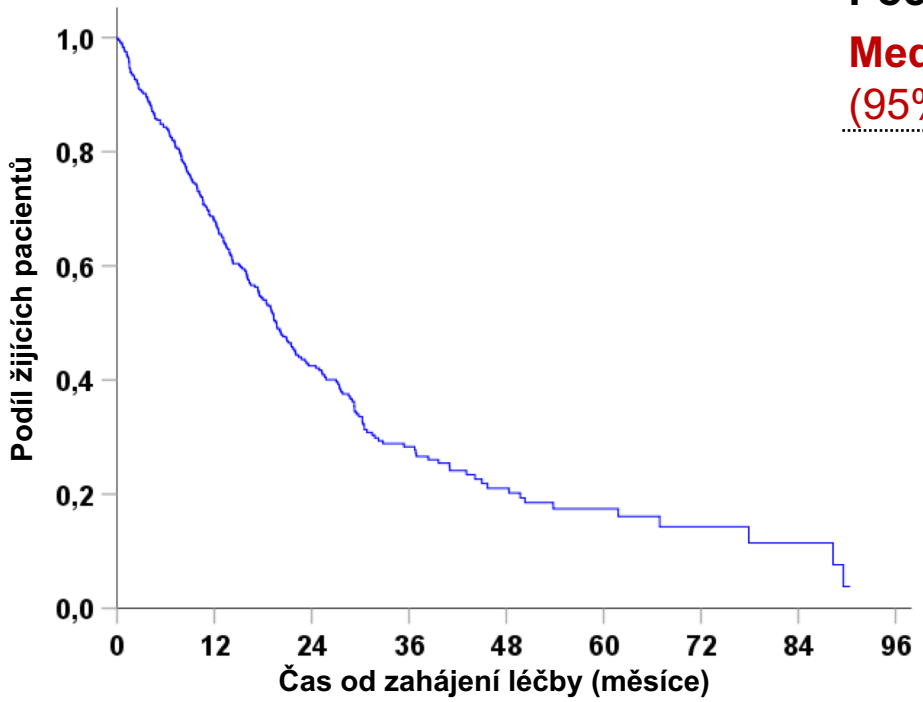
Vlevo ZP skiagram pacientky s adenokarcinomem středního laloku pravé plíce před zahájením léčby, vpravo ZP skiagram po 4 cyklech chemoterapie s monoklonální protilátkou





Zpočátku přežití 4-6 měsíců (chemoterapie platinou)

Celkové přežití od data zahájení léčby dalším TKI 1. generace



Počet pacientů	**456**
Medián OS (95% IS)	**19,7 měsíce** (17,4–22,0)

	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	90,7 (87,9–93,4)
6měsíční přežití	84,3 (80,8–87,8)
1leté přežití	67,8 (63,2–72,5)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

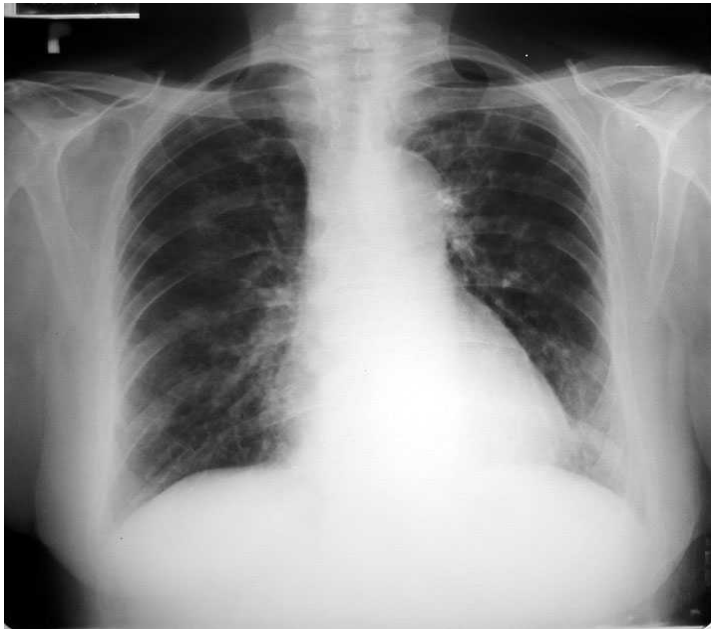
Žena, 72 let, adenokarcinom, stádium IV, metastatické postižení obou plic

ZP skiagram hrudníku

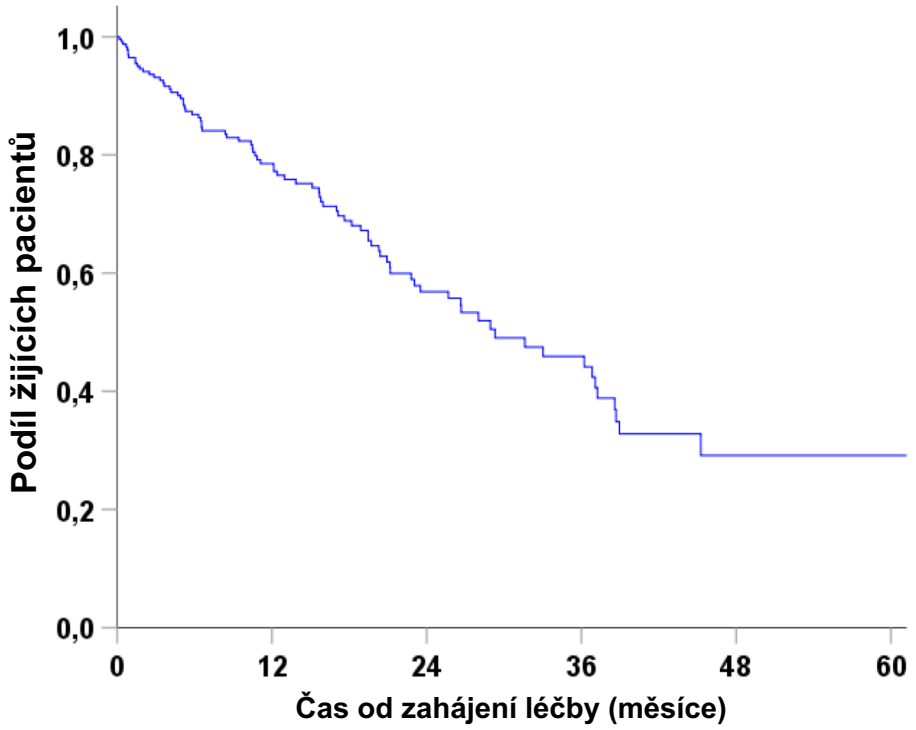
před podáním zahájením cílené léčby

ZP skiagram hrudníku

3 týdny po zahájení léčby cílené léčby



Celkové přežití od data zahájení léčby TKI 2. generace - ČR

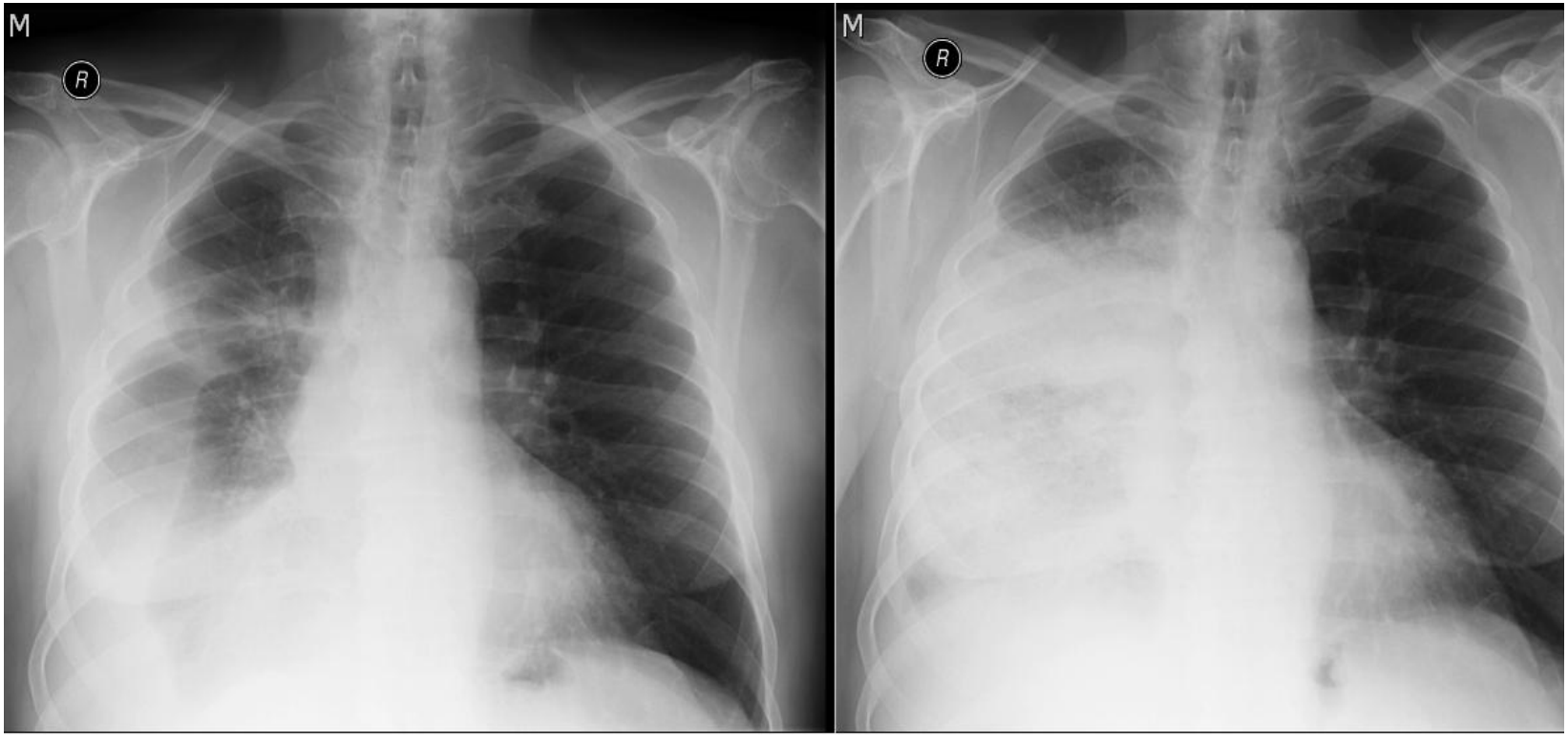


Počet pacientů	**247**
Medián OS	**29,3 měsíce**
(95% IS)	(20,8–37,8)

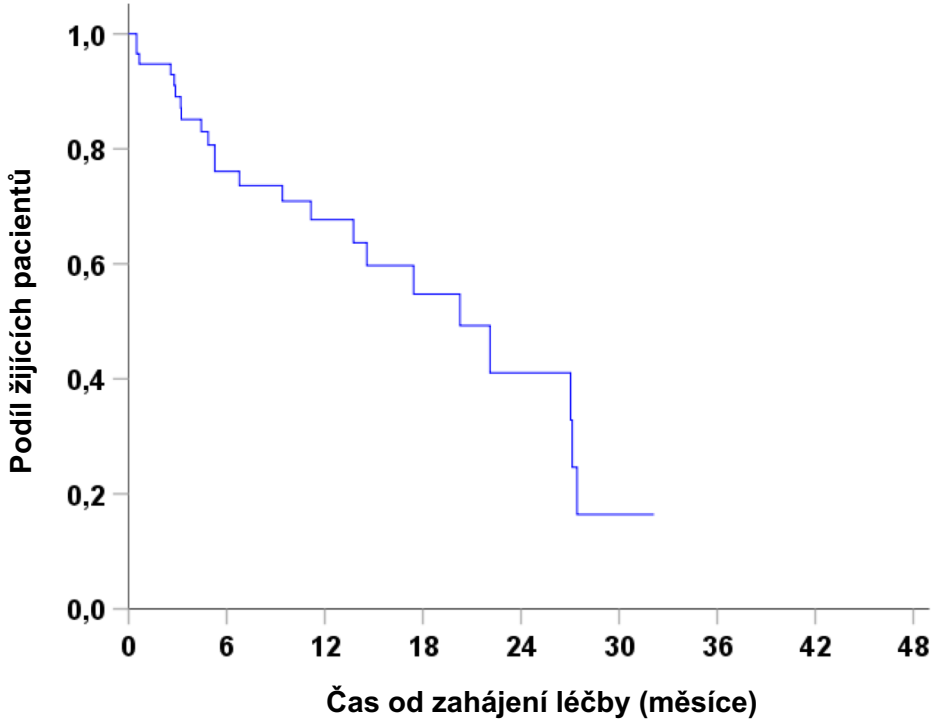
	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	93,1 (89,7–96,5)
6měsíční přežití	86,9 (82,2–91,5)
1leté přežití	78,5 (72,6–84,5)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

ZP skiagram hrudníku před (vpravo) a 4 měsíce po zahájení léčby TKI 2. generace



Celkové přežití od data zahájení léčby TKI 3. generace ČR (2. a 3. linie)

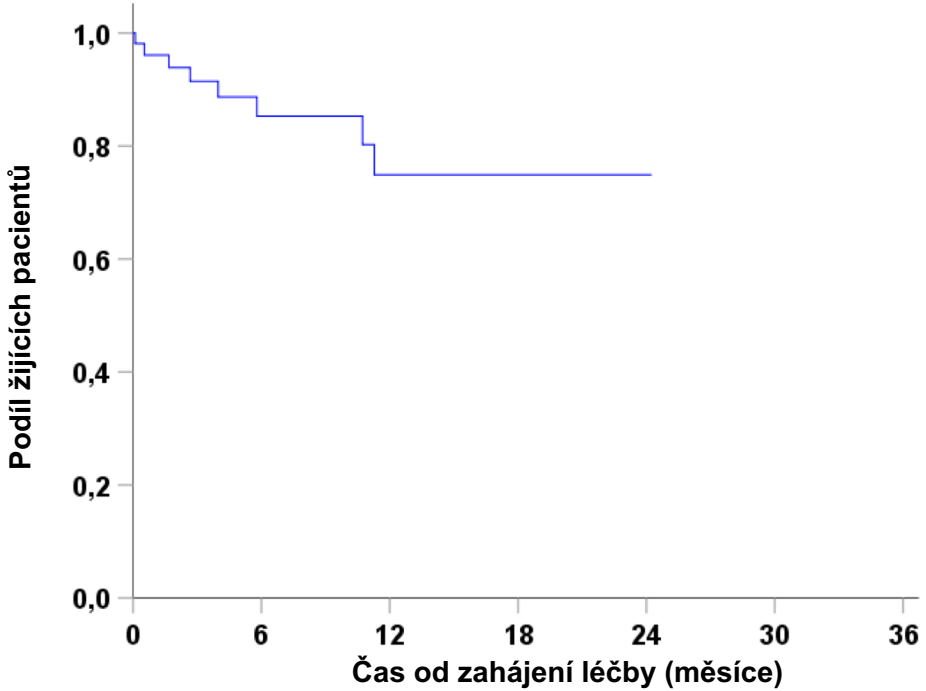


Počet pacientů	**63**
Medián OS	**20,3 měsíce**
(95% IS)	(12,7–27,8)

	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	89,1 (80,8–97,3)
6měsíční přežití	76,1 (64,1–88,0)
1leté přežití	67,7 (53,7–81,6)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Celkové přežití od data zahájení léčby ALK inhibitorem vyšší generace - ČR - po stanovení diagnózy



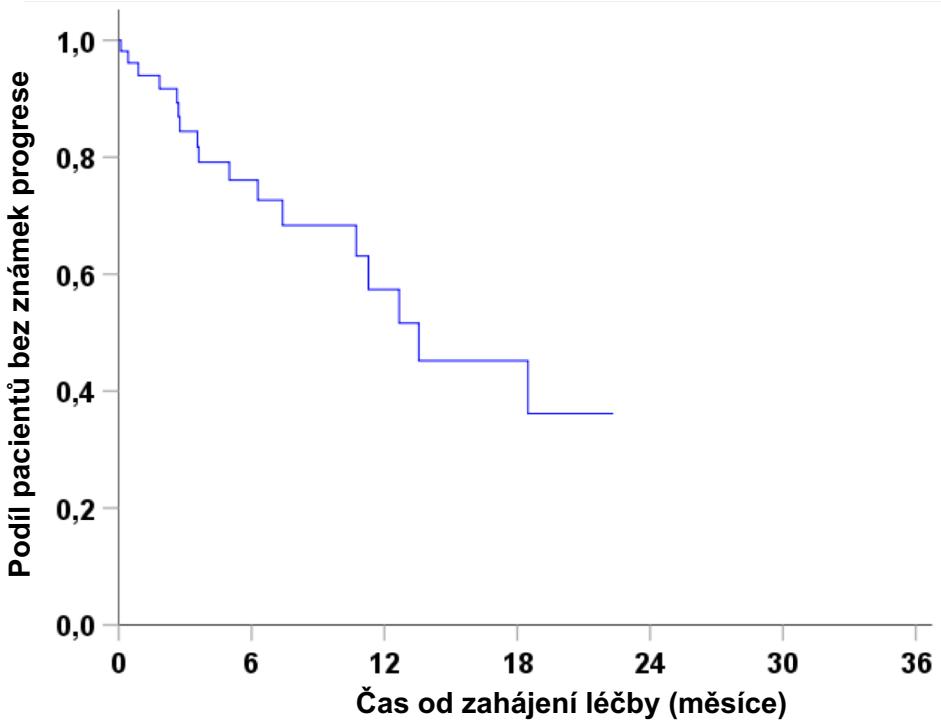
Počet pacientů	**57**
Medián OS	**nedosaženo**
(95% IS)	(-)

	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	91,5 (83,4–99,5)
6měsíční přežití	85,3 (74,1–96,5)
1leté přežití	**74,9 (58,2–91,6)**

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Z důvodu nízkého počtu pacientů, u kterých nastala sledovaná událost, jsou výsledné odhady přežití zatíženy velkou variabilitou. Pro přesnější výsledky je třeba delšího sledování u již rozléčených pacientů.

Přežití bez známek progrese od data zahájení léčby ALK inhibitorem vyšší generace



Počet pacientů	**57**
Medián PFS (95% IS)	**13,6 měsíce** (6,3–20,8)

	PFS (%, 95% IS)
3měsíční přežití bez progrese	84,4 (73,7–95,1)
6měsíční přežití bez progrese	76,1 (62,9–89,3)
1leté přežití bez progrese	57,4 (38,2–76,6)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

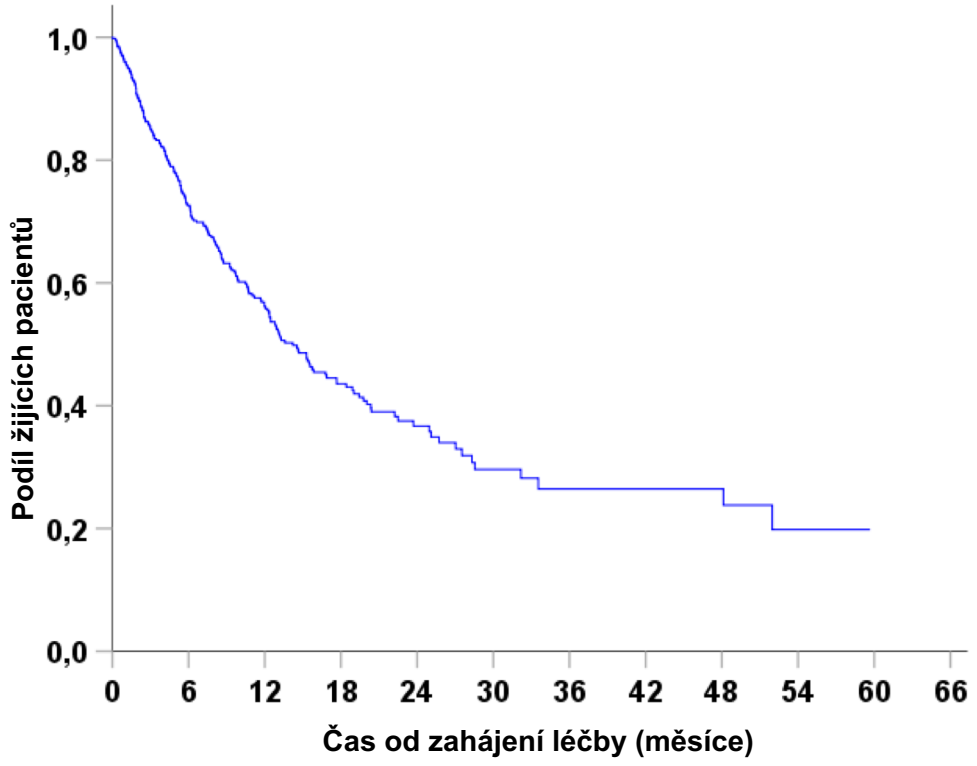
Z důvodu nízkého počtu pacientů, u kterých nastala sledovaná událost, jsou výsledné odhady přežití zatíženy velkou variabilitou. Pro přesnější výsledky je třeba delšího sledování u již rozléčených pacientů.

Imunoterapie

Místo snahy zničit nádor se léčba zaměřuje na úsilí o posílení a nasměrování imunity tak, že ho dokáže zlikvidovat sama

ČR - úhrada především nemalobuněčný karcinom plic a výhledově i malobuněčný karcinom plic (zatím paragraf 16)

Celkové přežití od data zahájení léčby imunoterapií ve vyšších liniích léčby NSCLC

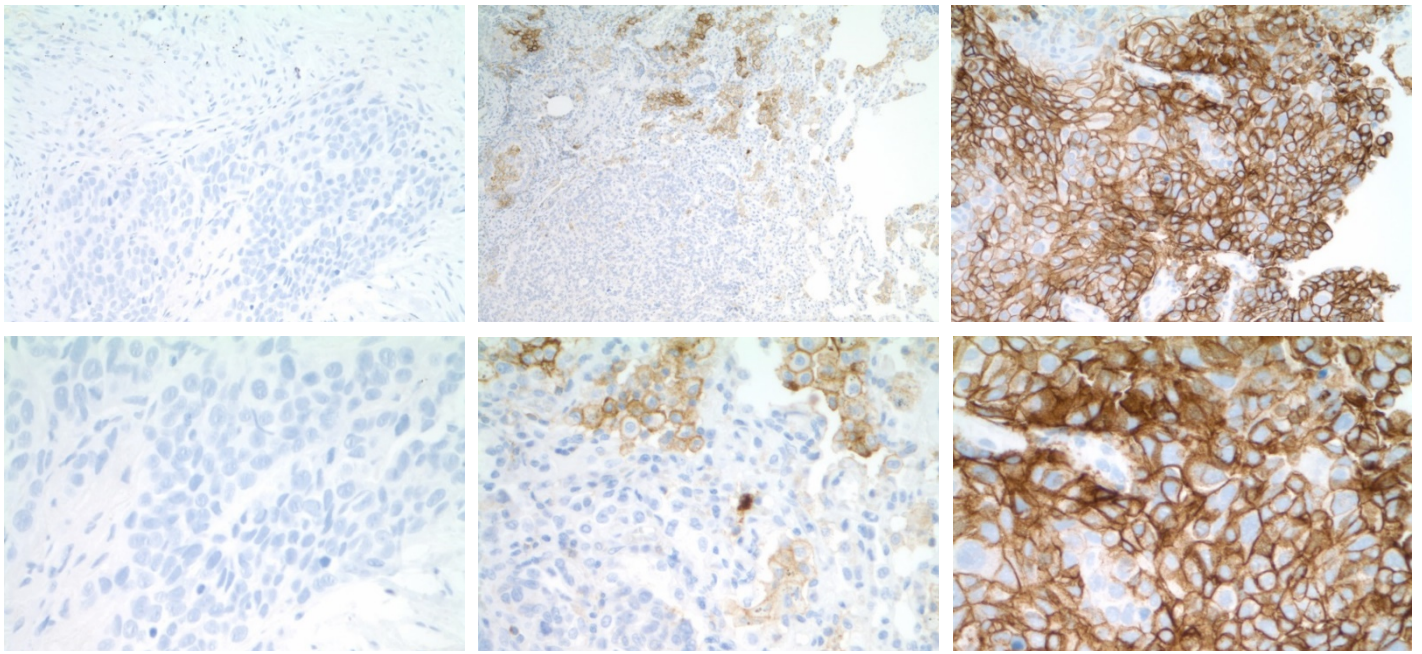


Počet pacientů	**591**
Medián OS (95% IS)	**14,2 měsíce** (11,9–16,5)

	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	85,0 (81,9–88,1)
6měsíční přežití	72,6 (68,6–76,7)
1leté přežití	56,2 (51,2–61,1)

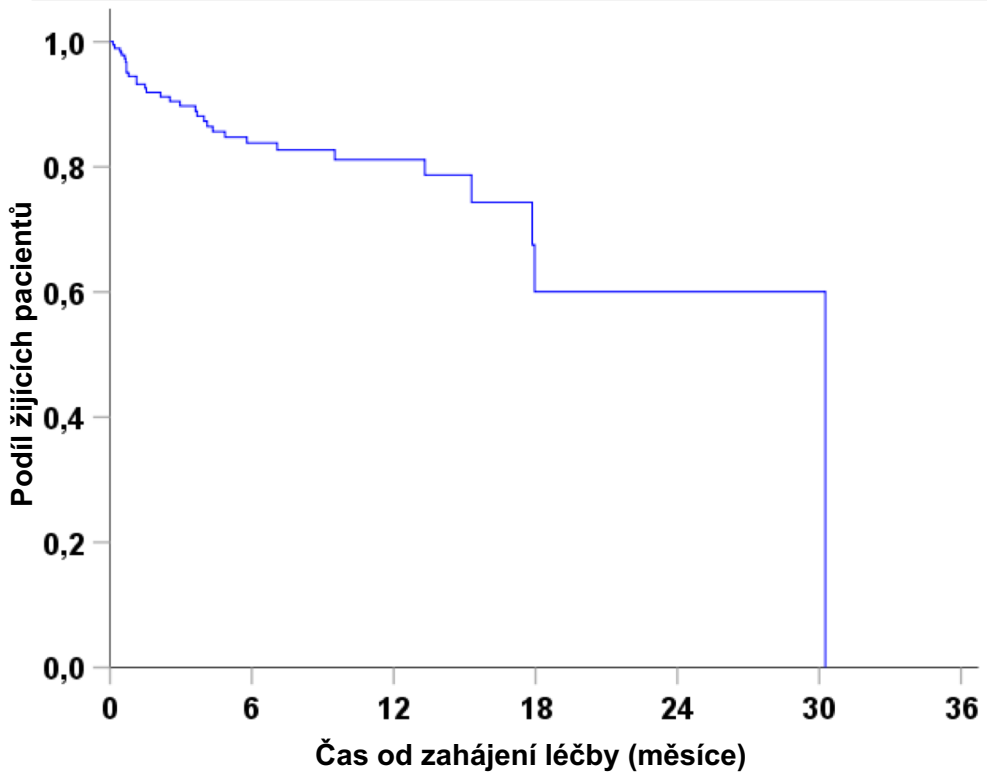
Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Exprese PD-L1 je spojena s lepšími výsledky léčby některými imunoterapeutickými léky



Celkové přežití od data zahájení léčby - pacienti s NSCLC a PD-L1 ≥ 50 %

N = 207 pacientů léčených v 1. linii s PD-L1 expresí ≥ 50 % buněk



Počet pacientů	**207**
Medián OS (95% IS)	**30,3 měsíce** (–)

	Celkové přežití (%, 95% IS)
3měsíční přežití	89,7 (85,1–94,4)
6měsíční přežití	83,8 (77,7–89,9)
1leté přežití	81,1 (74,2–88,1)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Kromě modalit onkologické léčby je nutné zvažovat i další..

- Nutná komunikace s rodinou
- Řešit potřeby nemocného, akceptovat jeho přání
- Podpůrná léčba (rehabilitační, nutriční, sociální..)
- Paliativní léčba
- Pacient má být rovnoplatným partnerem ve vztahu k lékaři
- **Po celou dobu léčby musíme myslet na kvalitu života**

Co je zapotřebí, aby mohly být využity všechny aktuální možnosti diagnostiky a léčby

Pro nemocné s karcinomem plic je nezbytná v době diagnózy přesná morfologická diagnóza (přesné určení typu nádoru) doplněná o vyšetření prediktních markerů (molekulárně genetické vyšetření a o vyšetření exprese PDL1)

V ČR můžeme o karcinomu plic uvažovat jako o chronickém onemocnění

Diagnostiku a léčbu v centrech je zapotřebí zvažovat u všech karcinomů plic

Program vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách