



«ΟΔΗΓΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΜΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ»

Παναγιώτου Ε.¹, Τρόντζας Ι.¹, Γομάτου Γ.¹, Συρίγος Ν.¹, Κοττέας Η.¹

¹Ογκολογική Μονάδα, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι στοχευμένες θεραπείες έχουν αλλάξει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με οδηγές μεταλλάξεις. Η έγκριση στοχευμένων θεραπειών βασίζεται σε δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς των οποίων έχουν διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά από το σύνολο των ασθενών με ΜΜΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματικών δεδομένων επιβίωσης παρέχει θεωρητική βάση για την χρήση στοχευμένων θεραπειών σε ασθενείς μη κατάλληλους για κλινικές μελέτες, όπως ασθενείς σε κακή γενική κατάσταση ή με μη ελεγμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Παναγιώτου Εμμανουήλ
Ογκολογική Μονάδα, Γ' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»
Email: empanagi@med.uoa.gr
Τηλέφωνο: +30 210 7763100
Ιστοσελίδα: sotiria-meduoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι στοχευμένες θεραπείες χρησιμοποιούνται ευρέως για την θεραπεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με οδηγές μεταλλάξεις. Πραγματοποιήσαμε την παρούσα συστηματική ανασκόπηση για να αναδείξουμε την επίδραση των οδηγών μεταλλάξεων και των στοχευμένων θεραπειών στα πραγματικά δεδομένα επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήσαμε μία συστηματική ανασκόπηση στο PubMed και το Web of Science για αναδρομικές μελέτες παρατήρησης ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έλαβαν συστηματική θεραπεία, οι οποίες ανέφεραν πραγματικά δεδομένα επιβίωσης ανάλογα με την ύπαρξη οδηγών μεταλλάξεων ή τον τύπο χορηγούμενης θεραπείας, δημοσιευμένες από Ιανουάριο 1975 μέχρι Ιούνιο 2021.

ΣΚΟΠΟΣ

Η έγκριση στοχευμένων θεραπειών στον ΜΜΚΠ βασίστηκε κυρίως σε δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στη διεύρυνση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα πραγματικά δεδομένα μοριακού ελέγχου, χρήσης στοχευμένων θεραπειών και συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, με ή χωρίς οδηγές μεταλλάξεις.

Πίνακας 1. Διάμεση συνολική επιβίωση (mOS) σε ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ

Συγγραφείς	mOS	Στοχευμένες θεραπείες	Χημειοθεραπεία	Ανοσοθεραπεία	HR (95% CI)	p-value	Αποτέλεσμα
1 ^η γραμμή							
Hardtstock et al. ⁵	11.7	21.1	11.5	N/A	N/A	<0.001	S
Altini et al. ³	6.4(5.8-7.5)	19.9(9.2-21.7)	6.4 (5.8-7.6)	N/A	0.58 (0.48-0.74)	N/A	S
Lester et al. ⁷	9.5(8.8-10.7)	20.2 (16.0-30.5)	8.1 (7.4-8.9)	14.0 (10.7-20.6)	N/A	N/A	S
Nadler et al. ⁸	12.3 (11.9-12.7)	24.3(20.7-28.3)	11.7(11.3-12.1)	N/A	N/A	N/A	S
Lv et al. ⁹	22.7 (17.7-28.7)	27.7	18.4	N/A	N/A	0.038	S
Sluga et al. ¹⁰	N/A	24.0 (21.4-30.4)	9.1 (12.8-15.0)	N/A	N/A	<0.0001	S
2 ^η γραμμή							
Nadler et al. ⁸	9.6(9.1-10.1)	11.2(9.9-13.6)	9.2(8.6-19.7)	9.7(8.3-13.0)	N/A	N/A	NS
3 ^η γραμμή							
Nadler et al. ⁸	8.2(7.3-8.7)	7.4 (5.8-8.8)	8.0(7.9-8.6)	11.3 (7.8-14.4)	N/A	N/A	NS

Πίνακας 2. Ποσοστά μοριακού ελέγχου σε μη πλακώδες ΜΜΚΠ

Συγγραφείς	Χώρα	N	Μοριακός έλεγχος	%
Lee et al. ²	Ιταλία	121	79	65.3
	Ισπανία	140	119	85.0
	Αυστραλία	108	71	65.7
	Κορέα	161	115	71.4
	Ταϊβάν	129	110	85.3
	Ιαπωνία	113	101	89.4
	Βραζιλία	201	183	91.0
Soares et al. ⁶	Πορτογαλία	132	71	53.8
Nadler et al. ⁸	ΗΠΑ	221	207	93.7
Lv et al. ⁹	Κίνα	6392	3395	53.1
Sluga et al. ¹⁰	Ολλανδία	1232	879	71.3
Hardtstock et al. ⁵	Γερμανία	1741*	458	26.3*

*συμπεριλαμβάνονται περιστατικά με πλακώδες ΜΜΚΠ

Πίνακας 3. Διάμεση συνολική επιβίωση (mOS) σε ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ, με βάση την ύπαρξη οδηγών μεταλλάξεων

Συγγραφείς	Χώρα	mOS	mOS, mut+	mOS, mut-
Lee et al. ²	Ιταλία	16.7 (10.7-26.3)	40.4 (4.7-NA)	18.6 (10.4-26.3)
	Ισπανία	13.0 (10.0-14.7)	15.1 (8.7-20.7)	13.0 (8.6-15.3)
	Αυστραλία	15.0 (12.4-20.8)	34.3 (26.2-43.7)	12.6 (7.9-17.9)
	Κορέα	13.2 (10.1-17.5)	14.5 (11.0-23.3)	11.8 (6.9-17.6)
	Ταϊβάν	26.7 (22.7-34.7)	28.3 (23.3-37.3)	25.1 (10.9-36.7)
	Ιαπωνία	10.0 (7.4-12.6)	17.9 (9.9-24.4)	6.9 (5.6-10.0)
	Βραζιλία	12.0 (9.4-14.5)	11.9 (2.6-22.4)	12.0 (9.4-14.5)
Soares et al. ⁶	Πορτογαλία	7.7 (2.8-14.3)	16.3 (6.3-28.5)	6.9 (2.8-15.0)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες με συνολικά 18495 ασθενείς.¹⁻¹⁰ Η ποιότητα των μελετών ήταν υψηλή στην πλειονότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση (διάμεση βαθμολογία STROBE: 18/22).¹⁻¹⁰ Στους περισσότερους πληθυσμούς, τα ποσοστά μοριακού ελέγχου ήταν μέτρια έως καλά (διάμεση τιμή 71.4%, εύρος 26.3-95.7%).^{2,4,6,8,10} Υπήρχε μεγάλη διαφοροποίηση στη χρήση στοχευμένων θεραπειών σε ασθενείς με οδηγές μεταλλάξεις (διάμεση τιμή 54.7%, εύρος 30.0%-89.1%).^{2,4,8,10} Σε πραγματικά δεδομένα, η διάμεση συνολική επιβίωση ασθενών με οδηγές μεταλλάξεις που έλαβαν στοχευμένη θεραπεία ήταν υψηλότερη σε σχέση με ασθενείς χωρίς οδηγές μεταλλάξεις ή χωρίς μοριακό έλεγχο (διάμεση τιμή διαφοράς 12.4 μήνες, εύρος 9.3-14.9 μήνες).^{3,7-10}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι στοχευμένες θεραπείες για τις οδηγές μεταλλάξεις στον ΜΜΚΠ οδήγησαν σε όφελος επιβίωσης βάσει των δημοσιευμένων μελετών με πραγματικά δεδομένα. Το όφελος στην επιβίωση είναι σύμφωνο με παρατηρήσεις από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. J. Bauml et al., Clin. Lung Cancer. 14, 581-591 (2013).
2. D. H. Lee et al., PloS One. 13, e0202865 (2018).
3. M. Altini et al., J. Thorac. Oncol. 14, S1065-S1066 (2019).
4. H. Isobe et al., Lung Cancer Auckl. NZ. 8, 191-206 (2017).
5. F. Hardtstock et al., BMC Cancer. 20, 260 (2020).
6. M. Soares et al., BMC Pulm. Med. 20, 240 (2020).
7. J. Lester et al., BMC Cancer. 21, 515 (2021).
8. E. Nadler et al., Clin. Lung Cancer. 19, 360-370 (2018).
9. W. Lv et al., Front. Oncol. 11, 630717 (2021).
10. R. Sluga et al., Anticancer Res. 38, 393-400 (2018).