

BIOLOGICKÁ LIEČBA NEMALOBUNKOVÉHO PĽÚCNEHO KARCINÓMU

Peter Kasan

Oddelenie klinickej onkológie KPaF SZU a FNŠP, Bratislava – Ružinov

Cielená liečba karcinómu pľúc je selektívne ovplyvňovanie intracelulárnych bunkových signálnych dráh pôsobením na diferentné časti exprimovaných bunkových receptorov, ktoré zohrávajú úlohu v proliferácii nádorovej bunky. „Malé molekuly“ (gefitinib, erlotinib) spôsobujú inhibíciu tyrozín-kinázovej aktivity intracelulárnej časti EGF receptora (epithelial growth factor receptor = receptor pre epitelový rastový faktor), a tým blokujú signálnu dráhu protoonkogénu k ras smerujúcu k proliferácii nádorovej bunky. Efektivita gefitinibu v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc súvisí s mierou mutácií na EGFR na axóne 17-21, efektivita erlotinibu naopak s nadmernou expresiou EGFR. Cetuximab pôsobí na extracelulárnu časť receptora pre EGF a blokuje efektívnu väzbu EGF a aktiváciu receptora. Inhibícia angiogenézy predstavuje dôležitý moment obmedzenia výživy nádoru, a tým aj nádorového rastu. Cieľom inhibície proliferácie cievnych štruktúr sú VEGF, VEGFR a pre adhéziu (a následné metastazovanie) integríny. VEGFR-2 možno ovplyvniť vytiesnením alebo inhibíciou VEGF (bevacizumab) alebo samotnej extra, alebo intracelulárnej domény receptora.

Kľúčové slová: nemalobunkový karcinóm pľúc, EGFR, erlotinib, cetuximab, bevacizumab.

Kľúčové slová MeSH: karcinóm pľúc, nemalobunkový – farmakoterapia; terapia biologická; receptor pre rastový epidermálny faktor – antagonizmy a inhibítory; receptor 2 pre vaskulárny endotelový rastový faktor – antagonizmy a inhibítory.

BIOLOGICAL TREATMENT OF THE SMALL CELL LUNG CANCER

Targeted treatment of lung cancer selectively influences intracellular signaling pathways by affecting on different parts of expressed cell receptors, which play the role in cancer cell proliferation. „Small molecules (gefitinib, erlotinib) cause inhibition of tyrosine-kinase activity of the intracellular part of EGF receptor (epithelial growth factor receptor) and block signaling pathway (route) of the protooncogene k-ras aiming at proliferation of cancer cell. Gefitinib effectivity in the treatment of non-small cell lung cancer connects with amount of mutations to EGFR at axone 17-21, effectivity of erlotinib vice versa connects with overexpression of EGFR. Cetuximab affects on extracellular part of EGF receptor and blocks effective binding of EGF and receptor activation. The angiogenesis inhibition represents important step in limiting tumor nutrition as well as tumor growth. The targets in inhibition of vessel structures proliferation are VEGF, VEGFR and for adhesion (and following metastasizing) integrins. It is possible to influence VEGF-2 by means of displacement or inhibition of VEGF (bavacizumab) or extra / intracellular receptor domain itself.

Key words: non-small lung cancer, EGFR, erlotinib, cetuximab, bevacizumab.

Key words MeSH: carcinoma, non small-cell lung – drug therapy; biological therapy; receptor, epidermal growth factor – antagonists and inhibitors; vascular endothelial growth factor receptor-2 – antagonists and inhibitors.

Onkologie, 2007, roč. 1 (1): 18–20

Pľúcny karcinóm je jednou z najčastejších malignít v populácii mužov (incidencia za posledných 5 rokov na úrovni 72 – 70/100 tis. obyvateľov) a jednou z najčastejších príčin úmrtia na zhubné nádory. 5-ročné prežítie všetkých klinických štádií je iba 15 – 18 %, čo determinuje jeho medicínsku aj spoločenskú závažnosť. Takmer 80 % zo všetkých novodiagnostikovaných nádorov je tvorených histologickou skupinou nemalobunkového pľúcneho karcinómu (non-neuroendokrinný karcinóm) s relatívne obmedzenou chemo- aj rádiosenzitivitou. Prezentácia ochorenia v lokálne pokročilom až diseminovanom štádiu a limitované terapeutické možnosti definujú nepriaznivú prognózu a napriek technologickému pokroku vo vývoji liekov sa prežítie pacientov zlepšilo iba veľmi mierne. Nepriaznivý je aj fakt, že pacienti s diagnostikovaným včasným štádiom recidivujú pomerne frekventovane, ale už ako metastatické ochorenie. Pre pokročilé a metastatické klinické štádia predstavuje paliatívna liečba a udržanie kvality života (QoL) hlavný cieľ liečby.

Napriek faktu, že chemoterapia má veľmi sľubné výsledky, ak je aplikovaná ako neoadjuvantná alebo

adjuvantná liečba u limitovaných štádií ochorenia (IA-B, IIA-B, IIIA), vplyv na celkové prežítie celej skupiny nemalobunkového pľúcneho karcinómu je veľmi mierny, a preto je nevyhnutná implementácia nových liečebných stratégií.

Konvenčná chemoterapia u pokročilých a diseminovaných štádií poskytuje účinnosť od 30 – 40 % (ORR) s ročným prežívaním na hladine 33 – 46 % s použitím kombinácie cisplatiny s trefogeneračným cytostatikom (vinorelbín, gemcitabín, docetaxel, paklitaxel).

Aplikácia chemoterapie je spojená s nezanedbateľnou toxicitou (gastrointestinálnou, hematologickou, neurologickou a rizikom hypersenzitívnej reakcie), ktorá je spôsobená neselektívnym účinkom na všetky bunky organizmu a limituje podanie cytotoxikálnej liečby u pacientov s horším výkonnostným stavom, a zdá sa, že konvenčná chemoterapia dosiahla maximálne možnosti účinnosti.

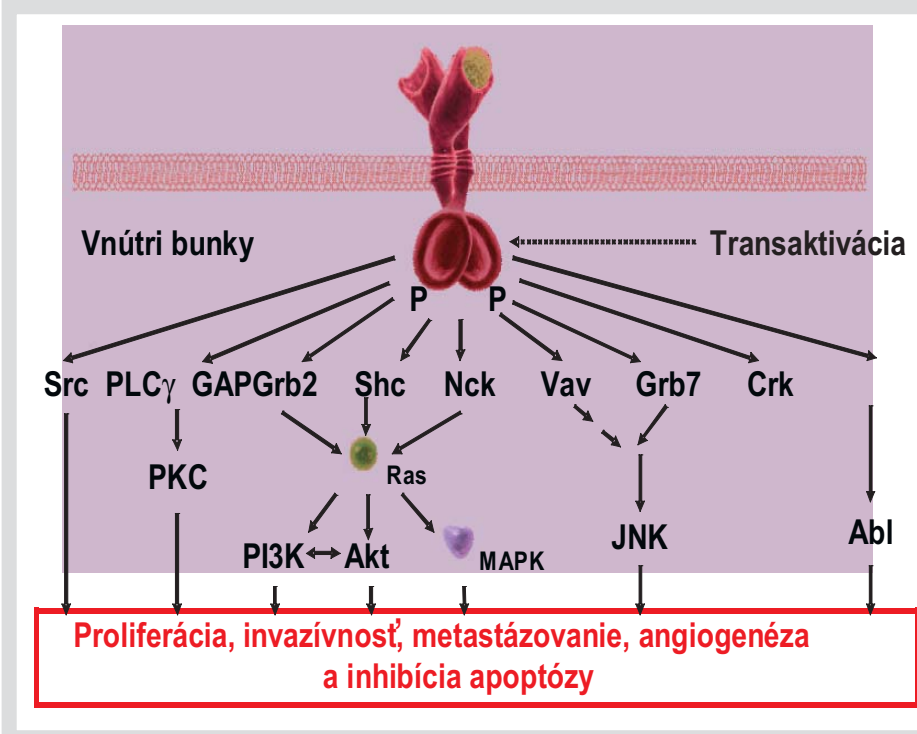
Cielená liečba pľúcneho karcinómu

Pokroky v poznaní nádorovej biológie a mechanizmu onkogenézy identifikovali viaceré molekulové ciele v liečbe nemalobunkového pľúcneho karcinómu.

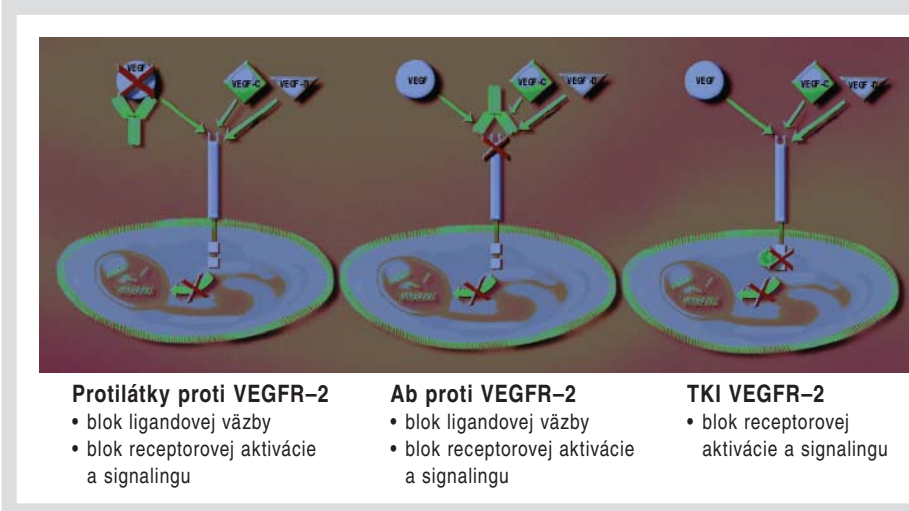
Cielená liečba je (na rozdiel od konvenčnej chemoterapie) zameraná na interferenciu so špecifickou aberantnou biologickou dráhou, ktorá zohráva úlohu v karcinogenéze (obrázok 1). Viaceré molekuly boli inkorporované do klinických štúdií fázy I a II a v prípade niektorých sú dostupné aj výsledky z klinických štúdií fázy III. V súčasnosti je identifikovaných iba niekoľko molekúl, ktoré dávajú nádej na zásadné ovplyvnenie priebehu ochorenia, pričom negatívne výsledky sú stále častejšie ako pozitívne. Klinicky významné výsledky boli dosiahnuté u pacientov s pokročilým alebo diseminovaným nemalobunkovým pľúcny karcinómom.

Erlotinib (Tarceva, OSI Pharmaceuticals Inc., Melville, NY, USA) a *Gefitinib* (Iressa, Astra Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, USA) sú inhibítory EGFR (receptoru pre epitelový rastový faktor) a predstavujú ďalšiu možnosť pre kontrolu nádoru a paliáciu symptómov pre podskupinu pacientov s vyčerpanými terapeutickými možnosťami, ktorí by boli už iba liečení symptomaticky. V skupine pacientov s pokročilým nemalobunkovým pľúcny karcinómom liečených v 1. línii (s inou histológiou ako

Obrázok 1. EGFR – aktivácia mnohých ciest invazívneho rastu (9, 10).



Obrázok 2. Stratégia blokovania VEGFR-2 (11).



epidermoidný karcinóm) kombinácia antivaskulárneho endotelového faktora – *bevacizumabu* (Avastin, Genetech Inc., South San Francisco, CA, USA) s konvenčnou chemoterapiou preukázala lepšie prežívanie ako chemoterapia samotná. Negatívne výsledky iných perspektívnych látok nemožno vnímať absolútne ako definitívne, pretože príčinou ich zlyhania je veľmi pravdepodobne fakt, že v nádorovej bunke je príliš veľa dráh signálnej transdukcie pre spustenie onkogenézy a zablokovanie jednej z nich môže byť nahradené inou dráhou bez ovplyvnenia spúšťacích mechanizmov nádorovej bunky.

EGFR (receptor pre epitelový rastový faktor)

EGFR receptor patrí do skupiny HER/Erb-B receptorov, prezentuje sa extracelulárnu časťou

a intracelulárnou doménou. Naviazanie aktívneho ligandu na extracelulárnu časť vedie k homo- alebo heterodimerizácii s rovnakým alebo iným receptorom Erb-B skupiny. Po jeho extracelulárnej aktivácii sa impulz prenáša do vnútra bunky s ďalšou aktiváciou tyrozínkinázy a spustením kaskády signálnych proteínov, ktorá vedie k aktivácii ras protoonkogénu, výsledkom čoho je aktivácia proliferácie, diferenciácie, angiogenézy, migrácie a predĺženého prežitia (obrázok 1). EGFR je exprimovaný na nádorových bunkách nemalobunkového pľúcneho karcinómu podľa rôznych autorov v rozpätí 57 – 70 %.

VEGFR-2 (receptor 2 pre vaskulárny endotelový rastový faktor)

Ide o receptor exprimovaný na povrchu nádorovej bunky a zodpovedá za neovaskularizáciu

nádorového tkaniva (obrázok 2). Neovaskularizácia je esenciálny proces na zachovanie prísunu O₂, živín a iných aktívnych faktorov potrebných pre rast nádorovej bunky. Pri veľkom objeme nádorovej populácie pasívna difúzia cez intercelulárny priestor prestáva byť dostatočná a tvorba ciev je indukovaná z povrchu nádorových buniek. VEGF (vaskulárny endotelový rastový faktor) sa viaže na receptor (VEGFR), dochádza k aktivácii receptora a ďalšiemu aktivovaniu kaskád (signaling), výsledkom čoho je neovaskularizácia. Expresia tohto receptora na bunkách nemalobunkového karcinómu pľúc je takmer 80 %.

Erlotinib

Ide o intracelulárny blokátor tyrozínkinázovej aktivity, ktorý pôsobí selektívne iba na tento aktivačný krok, následkom čoho sa blokuje signál na „spustenie“ ras protoonkogénu a P13K, ktorá zohráva úlohu v mRNA translácii intracelulárneho signálu. Dôsledkom je rýchlejšia apoptóza nádorovej bunky, znížený metastatický a proliferačný potenciál.

Klinická štúdia BR.21 v r. 2004 (fáza III, porovnanie so symptomatickou liečbou) potvrdila v skupine pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (IIIB., IV. klinické štádium) po predchádzajúcej liečbe platínovým režimom štatisticky významnú efektívitu v:

- ročnom prežívaní (31, resp. 21 %),
- predĺžení intervalu do progresie ochorenia (2,23, resp. 1,8 mesiaca),
- zlepšení strednej doby prežitia (6,7, resp. 4,7 mesiaca),
- (RR) zmenšení nádoru (8,9, resp. 0,9 %).

Vzhľadom na očakávaný efekt liečby (prevažne v paliatívnom zameraní) je nemenej dôležité ovplyvnenie symptómov ochorenia. Tarceva výrazne redukuje kašeľ, dýchavicu a bolesť, čím pacientovi významne zlepšuje kvalitu života (tabuľka 1). Tarceva je registrovaná v Slovenskej republike v indikácii: liečba nemalobunkového pľúcneho karcinómu v 2. a vyššej línii po zlyhaní na predchádzajúcom platínovom režime. Kategorizačné obmedzenie zahŕňa:

- výskyt hematologickej toxicity v predchádzajúcej línii (neutropénia st. 4 alebo neutropénická sepsa),
- výkonnostný stav (Karnofski 80 – 100 %),
- obmedzenie preskripcie na centrá,
- súhlas revízného lekára.

Liek je aplikovaný v dávke 150 mg/deň (tbl) do progresie ochorenia, res.p dávka je redukovaná pri toxicite (kožná toxicita – rash, gastrointestinálna toxicita – hnačky). Redukcia dávky závisí od stupňa toxicity. Aplikácia lieku je veľmi komfortná a tabletová forma pre pacientov prijateľná, eliminujúca opakované odbery krvi (pri konvenčnej chemoterapii minimálne 2 krát za cyklus) a intravenóznú aplikáciu lieku s poby-

Tabuľka 1. Medián doby do zhoršenia symptómov (t).

parameter	Tarceva	Placebo	p
Kašeľ	28,14	15,71	0,041
Dýchavica	20,43	12,14	0,010
Bolesť	12,14	8,14	0,020

Liečba Tarcevou predlžuje dobu do zhoršenia najčastejších symptómov spojených s NSCLC

tom v zdravotníckom zariadení (pri konvenčnej chemoterapii minimálne 1 krát každé 3 – 4 týždne).

Gefitinib

Ide, rovnako ako pri erlotinibe, o „malú molekulu“ pôsobiacu na identickom mieste EGFR receptoru. Vzhľadom na výsledky klinických štúdií IDEAL 1, 2 a na podklade výsledkov EAP programu (program rozšíreného prístupu – ročné prežívanie pacientov v 2. a vyšších líniiach 36 %) bol liek zaregistrovaný FDA (*Food and Drug Administration*) v roku 2003 do programu rozšíreného prístupu na liečbu nemalobunkového pľúcneho karcinómu v II. a III. línii po predchádzajúcom zlyhaní konvenčnej cytostatickej liečby. Klinická štúdia ISEL (2005) napriek podobným výsledkom v mediáne prežívania ako Tarceva nedosiahla štatistickú významnosť (okrem podskupiny pacientov s adenokarcinómom), a preto jej použitie bolo limitované na pacientov, u ktorých bola v minulosti začatá liečba (u pacientov profitujúcich z liečby v programoch rozšíreného prístupu – vo väčšine prípadov ide o pacientov s adenokarcinómom, nefajčiarov a ázijské etnikum). V Európskej únii liek registrovaný nebol a jeho klinické využitie je zatiaľ nejasné – očakávané sú ďalšie výsledky z realizovaných klinických štúdií.

Erbitux (cetuximab)

Ide o chimérickú monoklonálnu protilátku pôsobiacu na extracelulárnu časť EGFR receptora. Obsadzuje jeho väzobné miesto pre rastové faktory, čím zabraňuje aktivácii EGFR a vytvoreniu homo- alebo heterodimérov, ktoré sú nevyhnutné na inicializáciu nádorových signálnych dráh. Jeho selektívny účinok je rovnaký ako pri intracelulárnych inhibítoroch EGFR (Tarceva, Iressa) a prezentuje sa rovnakými nežiaducimi účinkami (rash, hnačky). Pretože ide o humanizovanú monoklonálnu protilátku nemožno vylúčiť ani hypersenzitívnu reakciu (variabilného stupňa – od zvýšenej teploty a začervenania až po anafylaktický šok).

Erbitux prezentoval svoju efektivitu v klinických štúdiách fázy II (2. a vyššia línia chemoterapie), v ktorých vykazoval efektivitu (RR) iba v 4,5 %, ale

so stabilizáciou v 30 %. Dosiahnutá stredná doba prežívania bola 8,1 mesiaca a ročné prežívanie 41 %. Aktuálne prebieha multicentrická randomizovaná štúdia fázy III, v ktorej je v 1. línii aplikovaný cetuximab spolu s konvenčnou cytostatickou liečbou (cisplatinou + vinorelbín). Od jej výsledkov bude závisieť implementácia lieku do klinickej praxe. Liek zatiaľ nebol registrovaný v EÚ ani SR na indikáciu nemalobunkového karcinómu pľúc.

Avastin (bevacizumab, Rhu-MAB-VEGF)

Ide o humánnu monoklonálnu rekombinantnú protilátku proti VEGF proteínu s efektom sekvestrácie VEGF-A signálnej transdukcie. Pridanie rhu-MAB VEGF ku konvenčnej chemoterapii (karboplatina + paklitaxel) vo fáze II viedlo k zvýšeniu odpovede na liečbu o 10 % a predĺženiu času do progresie o 3 mesiace (4,5 oproti 7,5 mesiaca v skupine s bevacizumabom). Analýzou prediktívnych faktorov pre toxicitu boli zadefinovaní ako vysokorizikóvi pacienti s epidermoidným typom pľúcneho karcinómu a pacienti s alterovanou hemokoaguláciou, u ktorých bolo vysoké riziko fatálneho krvácania z dýchacích ciest. V klinickej štúdií fázy III (878 pacientov) boli pacienti s nemalobunkovým karcinómom štádia IIIB a IV randomizovaní do skupiny karboplatina + paklitaxel, resp. karboplatina + paklitaxel + bevacizumab. Medián prežitia bol priaznivejší pre skupinu s bevacizumabom (12,5 oproti 10,2 mesiaca) a rovnako aj ročné prežívanie pacientov (51,9 % oproti 43,7 %). V subanalýze mali lepšie prežívanie muži s bevacizumabom ako ženy liečené rovnakým spôsobom.

Bevacizumab je registrovaný FDA od roku 2004 zatiaľ iba v indikácii disseminovaného kolorektálneho karcinómu, pre pľúcny nemalobunkový karcinóm od októbra 2006 v kombinácii s karboplatinou + paklitaxelom s limitáciou na pacientov s histológiou inou ako epidermoidný karcinóm, bez mozgových metastáz a s normálnymi hemokoagulačnými parametrami.

Záver

Napriek pokroku vo vývoji liekov vhodných na liečbu nemalobunkového pľúcneho karcinómu sa do klinickej praxe doposiaľ presadil iba erlotinib v monoterapii (ktorý je používaný v danej indikácii s výrazným kategorizačným obmedzením) a bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou karboplatina + paklitaxel. Z možnosti používať erlotinib sú vyradení pacienti s recidivujúcim ochorením, ktorí nespĺňajú kategorizačné obmedzenie, ale nie sú súčasne vhodní na liečbu štandardnou 2. líniovou – docetaxelom. Dôvodom je s vysokou pravdepodobnosťou cenová hladina lieku, ktorá diskriminuje tých pacientov, ktorí by mohli mať z liečby profit. Očakávaná je registrácia bevacizumabu (v kombinácii s konvenčnou chemoterapiou) v EÚ, perspektíva postavenia cetuximabu je zatiaľ nejasná, rovnako tiež výsledky kombinovanej biologickej liečby (ovplyvnením extracelulárnej aj intracelulárnej časti EGFR).

MUDr. Peter Kasan

Oddelenie klinickej onkológie KPaF SZU a FNsP
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava – Ružinov
e-mail: kasan@ruzinov.fnspsba.sk

Literatúra

1. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004; 22 (suppl 14): 12.
2. Rosell R, Daniel C, Ramlau R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004; 23: 618a.
3. Sandler AB, Graz R, Brahmer, et al. Randomised phase II/III trial of paclitaxel+carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: EOC –E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005; 23: 1090 s.
4. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*, 2003; 21: 2237–2246.
5. Thatcher T, Chang A, Parikh P, et al. ISEL: a phase III survival study comparing gefitinib (Iressa) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced NSCLC (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. *Lung Cancer*, 2005; 49 (suppl 2): S4.
6. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 777–784.
7. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 785–794.
8. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 617a.
9. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 82: 241-250.
10. Lynch TJ, Lilienbaum R, Bonomi P, et al. A phase II trial of cetuximab as therapy for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14): 629 s.
11. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J. Clin. Oncol.*, February 10, 2005; 23 (5): 1011-1027.