

Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Petr Zatloukal

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie, 3. LF UK Praha a FN Na Bulovce

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Léčba nemalobuněčného karcinomu plic vykázala zavedením léků 3. generace v 90. letech velký pokrok, nicméně standardní cytostatická léčba už dále výraznější zlepšení léčebných výsledků nevykazuje a nejspíše se dostala na hranice svých možností.

Výzkum se proto zaměřuje na léky, které cíleně reagují s molekulami buněčného signálního systému buď přímo nádorových buněk, nebo blokují tvorbu cév v nádoru. Vedle odlišného mechanismu účinku se od standardní chemoterapie liší i příznivějším spektrem nežádoucích účinků. Do praxe zatím byl zaveden a v EU registrován erlotinib, gefitinib a bevacizumab. V různé fázi klinického výzkumu jsou desítky dalších léků.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, biologická léčba, bevacizumab, erlotinib, gefitinib.

Biological therapy of non-small cell lung carcinoma

With the advent of third-generation drugs in the 1990s, major advances were made in the treatment of non-small cell lung carcinoma; however, standard cytostatic therapy has not shown any further significant improvement in therapeutic outcomes and may well have reached its limits.

Therefore, research is focused on drugs that specifically react with the cell signalling molecules, either of tumour cells directly or inhibit vessel formation in the tumour. In addition to a different mechanism of action, they differ from standard chemotherapy in the more favourable spectrum of adverse events. Erlotinib, gefitinib, and bevacizumab have been introduced into practice and authorised in the EU. Dozens of other drugs are in various phases of clinical research.

Key words: non-small cell lung carcinoma, biological therapy, bevacizumab, erlotinib, gefitinib.

Onkologie 2009; 3(5): 292–296

Karcinom plic je celosvětově nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné novotvary. Nemalobuněčný typ (non-small cell lung cancer – NSCLC) tvoří asi 80 %. Přes nesporné pokroky v diagnostice je stále většina onemocnění zjištěna až v pokročilém stadiu, kdy již není možná radikální léčba chirurgická nebo radikální radioterapie.

Teprve v posledních dvaceti letech se daří prodloužit přežívání nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic chemoterapií. Nejprve byly k dispozici samotné platinové deriváty, později jejich kombinace s dalšími cytostatiky. Zdá se však, že možnosti chemoterapie jsou již vyčerpány, medián přežití léčených nemocných zpravidla významně nepřekračuje hranici 10 měsíců.

V posledních několika letech dochází k zavádění cílených – biologických – léků. Mechanismem jejich účinku již není poškození DNA (například u platinových derivátů) nebo buněčných organel (např. mikrotubuly dělicího vřeténka u taxanů nebo vinca alkaloidů), ale působí cíleně na jednotlivé molekuly buněčných signálních drah. Již dnes je k dispozici několik léků, jejich použití vede k prodloužení přežití nemocných nebo při srovnatelném přežití mají méně závažných nežádoucích účinků než standardní chemoterapie a jejich použí-

tí vede ke zlepšení kvality života nemocných. V různé fázi preklinického i klinického zkoušení jsou desítky nových cílených léků. Nejčastěji se setkáváme s látkami, které blokují povrchové buněčné receptory. Další léky mohou blokovat molekuly signální kaskády uvnitř buňky (např. mTOR), blokovat odbourávání již nepotřebných proteinů (inhibitory proteázomů), vázat se na RNA a blokovat produkci specifických bílkovin, např. protisměrné („antisense“) oligonukleotidy. Většina těchto léků je cílena přímo na nádorovou buňku, v níž má inhibovat proliferaci a migraci, blokovat produkci růstových faktorů a navozovat apoptózu. Zcela specifickou skupinu tvoří léky, které nejsou cílené přímo proti nádorové buňce, ale ovlivňují funkci nádorové cévní sítě.

V současné době asi nejvíce studovanou skupinou léků jsou inhibitory tyrozinkinázy (TKI) – perorálně podávané nízkomolekulární látky, které pronikají až do nitra buňky prostou difuzí (proto jsou někdy souhrnně označovány jako malé molekuly). V buňce blokují fosforylaci intracelulární domény receptoru a tím znemožňují aktivaci celé signální kaskády. V současné době je známo více než 90 receptorů s tyrozin-kinázovou aktivitou. Inhibitor tyrozinkinázy může být přísně specifický a blokovat jen jediný typ receptoru (afinita k ostatním receptorům se blíží nule), častěji se však setkáváme s inhibitory, které

blokují současně několik receptorů. Některé tyto látky tak mohou současně působit jak na nádorovou buňku, tak na endotelové buňky nádorové cévní sítě. Je otázkou, co bude v léčebné praxi výhodnější. Zastánci multikinázových inhibitorů předpokládají při současné blokádě několika signálních cest vyšší účinek, jejich odpůrci poukazují na fakt, že při dané dávce léku není inhibice všech cílových receptorů stejná – některý z receptorů tak může být inhibován nedostatečně, při zvýšení dávky se naopak mohou projevit nežádoucí účinky související s nadměrnou blokádou jiného receptoru. Všechny inhibitory mají relativně krátký biologický poločas, podávají se proto zpravidla denně. Jejich vstřebávání ze zažívací traktu může být ovlivněno řadou faktorů, je proto třeba dodržovat doporučený způsob podávání (např. podávání nalačno). Současně je nutno mít na zřeteli, že tyto léky jsou metabolizovány jaterními enzymy a současná léčba inhibitory či induktory těchto enzymů může významně ovlivnit účinnost a/nebo toxicitu těchto léků. Enzymy mohou být indukovány i u kuřáků, u nichž pak účinnost léků může být snížena.

Druhou největší skupinu léků tvoří monoklonální protilátky proti buněčným receptorům. Váží se na extracelulární doménu receptoru a znemožňují navázání ligandu a jeho aktivaci. Na účinku protilátek se významnou měrou může

podílet i buněčná cytotoxicita závislá na protilátek. Biologický poločas protilátek je relativně dlouhý, to umožňuje podávání v delším odstupu (týden až tři týdny). Farmakokinetické parametry nejsou ovlivněny jinými souběžně podávanými léky. Při podání humanizovaných a zejména chimérických protilátek může dojít k alergické reakci, zejména při prvním podání je proto nutná opatrnost a sledování nemocného.

Cílem výzkumu v oblasti molekulární biologie nádorové buňky není jen nalezení nových účinnějších a bezpečnějších léků, ale též identifikace molekulárních charakteristik, které by umožnily výběr té nejvhodnější léčby pro každého nemocného a tedy skutečně individualizované léčby.

Do klinické praxe se dostaly dvě skupiny léků – léky blokující signální cestu receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR, který je též označován jako human epidermal receptor 1 – HER1) a léky blokující nádorovou angiogenezi.

Blokáda EGFR

Receptor epidermálního růstového faktoru je možno blokovat oběma výše popsány způsoby, tedy monoklonální protilátkou nebo inhibitory tyrozinkinázy. Ve studii fáze III byly hodnoceny chimérická monoklonální protilátka cetuximab a inhibitory tyrozinkinázy erlotinib a gefitinib. Jedná se o podobné látky, jejichž farmakokinetický a farmakodynamický profil je však odlišný, což vede i k odlišným léčebným výsledkům.

Inhibitory EGFR v první linii léčby

Studie TALENT (1), TRIBUTE (2), INTACT-1 (3) a INTACT-2 (4) hodnotily přidání erlotinibu, resp. gefitinibu k různým standardním režimům chemoterapie první linie. Žádná ze studií neprokázala účinnost takové kombinace. Důvodem může být zástava buněčného cyklu vlivem inhibitoru tyrozinkinázy ve fázi, kdy buňky nejsou citlivé na souběžně podanou chemoterapii a cytotoxický efekt podávaných cytostatik se tak nemůže uplatnit. Určitou výjimkou jsou výsledky studie FLEX (5, 6), v níž byl ke standardní chemoterapii cisplatina/vinorelbin přidán cetuximab. Přidání cetuximabu k režimu cisplatina/vinorelbin prodloužovalo přežívání (11,3 verus 10,1 měsíce) s tím, že vyšší účinek byl zaznamenán u nemocných, u kterých se při léčbě zjistila kožní toxicita (rash).

Chemoterapie první linie se podává v maximálním počtu 4–6 cyklů, delší podávání již nevede k vyšší účinnosti, avšak narůstá kumu-

lativní toxicita. Další léčba se podává až při progresi nemoci. Výzkum se tedy logicky zaměřil na překlenutí tohoto období, tedy na tak zvanou udržovací léčbu. Vedle udržovací chemoterapie (např. pemetrexed) byl hodnocen i erlotinib. Na kongresu ASCO 2009 byly publikovány výsledky dvou studií, v nichž byla porovnávána udržovací léčba erlotinibem oproti placebu, která byla podána nemocným po ukončení 4 cyklů chemoterapie, pokud nedošlo k progresi. Ve studii SATURN (7) byl podáván samotný erlotinib, PFS (progression free survival, přežívání bez progresu, definované jako doba mezi zahájením léčby do zjištění progresu nádoru nebo úmrtí z jakékoliv příčiny) byl statisticky významný, poměr rizika $HR=0,71$ ($p<0,0001$). V podobně koncipované studii ATLAS (8) byli nemocní souběžně s chemoterapií léčeni též bevacizumabem, jehož podávání pokračovalo v obou ramenech až do progresu nemoci. Rovněž v této studii byla potvrzena účinnost udržovací léčby erlotinibem ve srovnání s placebem prodloužení PFS – poměr rizika $HR=0,722$ ($p=0,0012$). Na letošní Světové konferenci o plicní rakovině byla publikována i data o přežití ve studii SATURN (9) se statisticky významným prodloužením celkového přežívání nemocných – $HR=0,81$, $p=0,0088$.

Asijská studie IPASS (10) porovnávala samotný gefitinib oproti chemoterapeutickému režimu karboplatina/paklitaxel u vysoce selektované populace (nemocní s adenokarcinomem, nekuřáci nebo „lehčí“ kuřáci, kteří ukončili kouření před ≥ 15 lety, téměř 60 % nemocných mělo mutaci genu EGFR, která vede ke zvýšení citlivosti k inhibitorům tyrozinkinázy). V podskupině nemocných bez mutace byla významně lepší chemoterapie $HR=2,85$, $p<0,0001$, u nemocných s mutací EGFR byl naopak lepší gefitinib ($HR=0,48$, $p<0,0001$). Gefitinib je nyní registrován k léčbě nemocných s mutací genu EGFR. Může být použit v kterékoli linii.

Inhibitory EGFR v dalších liniích léčby

Erlotinib je jedním ze standardů léčby druhé a další linie, byl registrován již v roce 2005 na základě výsledků studie BR.21 (11), ve které byl porovnáván s placebem u nemocných po předchozí chemoterapii (50 % léčeno ve 2. linii, 50 % ve ≥ 3 . linii). Léčba erlotinibem vedla k prodloužení celkového přežití (medián 6,7 verus 4,7 měsíce, $HR=0,73$, $p<0,001$) a prodloužení doby do progresu symptomů (kašel, bolest, dušnost). V podskupině nemocných s dobrým stavem výkonnosti (PS 0–1), léčených ve 2. linii bylo dosaženo mediánu přežití 9,4 měsíce, což

je srovnatelné s přežitím při léčbě pemetrexedem (9,4 měsíce) nebo docetaxelem (9,1 měsíce) v jiných studiích. V České republice je léčba nemocných erlotinibem sledována v celostátním registru. Výsledky léčby v našich podmínkách jsou srovnatelné s daty ze studie BR.21.

Ve studii ISEL (12) byl gefitinib hodnocen oproti placebu u nemocných po selhání předchozí chemoterapie, nebyla však prokázána jeho účinnost. Ve studii INTEREST (13) byla hraničně prokázána non-inferiorita ve srovnání s docetaxelem. V této studii však byl stav EGFR hodnocen jen u 20 % nemocných, mutace nalezeny u necelých 15 % nemocných.

Bezpečnost léčby inhibitory EGFR

Léčba inhibitory EGFR je obecně považována za velmi bezpečnou, tyto léky nemají hematologickou nebo jinou závažnou orgánovou toxicitu. Nejčastějším nežádoucím účinkem erlotinibu je kožní toxicita (rash), kterou lze pozorovat u většiny nemocných, zpravidla dosahuje jen mírného až středního stupně a ve většině případů se během krátké doby spontánně zmírňuje. Při trvání je možno redukovat dávku erlotinibu. Stejně jako v případě pokročilého karcinomu slinivky břišní byl i u bronchogenního karcinomu pozorován vztah mezi stupněm kožní toxicity a účinností léčby. Méně často se vyskytuje průjem. Kožní toxicita gefitinibu je při nižší afinitě k EGFR nižší. V případě cetuximabu byly kromě kožní toxicity popsány alergie na chimérickou protilátku, při kombinaci s chemoterapií ve studii FLEX došlo ke zvýšení četnosti febrilní neutropenie (22 % vs 15 %).

Výběr nemocných k léčbě inhibitory EGFR

Součástí klinických studií je rovněž hodnocení stavu biologických markerů.

V případě inhibitorů EGFR má největší význam přítomnost mutace genu tyrozinkinázové domény, nejčastěji se jedná o delecii v exonu 19 nebo bodovou mutaci v exonu 21. Obě tyto mutace výrazným způsobem zvyšují citlivost nádorové buňky jak k erlotinibu, tak ke gefitinibu. Jak je již popsáno výše, gefitinib je jednoznačně účinný jen u nádorů s mutací EGFR. Ve studii IPASS bylo v rameni s gefitinibem dosaženo střední doby přežití bez progresu 9,5 měsíce, délka celkového přežití nebyla uvedena. Studie byla provedena na asijské populaci, u níž je výskyt mutací častější než u populace evropské. Španělská studie (14) hodnotila u evropské populace možnost rutinního vyšetřování stavu EGFR. Bylo vyšetřeno 2 105 vzorků nádoru, mutace

EGFR nalezeny u 350 (16,6 %). Protokolem nebyla stanovena selekční kritéria, i v této studii však převažovali nemocní s vyšší pravděpodobností přítomnosti mutace (ženy, nekuřáci, adenokarcinom), v neselektované evropské populaci bude zřejmě četnost mutací ještě nižší. V této studii bylo 217 nemocných léčeno erlotinibem (48 % ve ≥ 2 . linii) a bylo u nich dosaženo střední doby přežití bez progresu 14 měsíců a celkového přežití 27 měsíců, což je nejdelší dosud publikovaná doba přežití nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem.

O vysoké účinnosti inhibitorů tyrozinkinázy u nemocných s mutací genu EGFR svědčí i metaanalýza prezentovaná na WCLC (15): při léčbě erlotinibem bylo dosaženo střední doby přežití bez progresu 13,2 měsíce, při léčbě gefitinibem 9,8 měsíce, ale při léčbě chemoterapií to bylo jen 5,9 měsíce.

Studie přímo porovnávající účinnost erlotinibu ve srovnání s chemoterapií u nemocných s mutací EGFR probíhá.

Význam mutace EGFR byl hodnocen rovněž ve studii SATURN (16). PFS při porovnání erlotinibu oproti placebu v relativně malé podskupině nemocných s mutací EGFR ($n=49$; 11 % nemocných, u nichž bylo provedeno vyšetření) byl prodloužen, poměr rizika $HR=0,10$, $p<0,0001$. Avšak i u nemocných, v jejichž nádoru nebyla prokázána mutace EGFR, vedlo podání erlotinibu k významnému prodloužení PFS – $HR=0,78$, $p=0,0185$.

U nemocných s mutací EGFR je tedy léčba inhibitory tyrozinkinázy jednoznačně indikována, avšak v případě erlotinibu není nepřítomnost mutace negativním výběrovým kritériem, neboť i tito nemocní z léčby profitují.

Další diskutovanou otázkou je prognostický a prediktivní význam stupně exprese EGFR, tedy denzita receptoru na povrchu buňky, zjišťovaná imunohistochemicky (IHC) nebo amplifikace genu pro EGFR, stanovovaná obvykle fluorescenční hybridizací *in situ* (FISH). Studie SATURN hodnotila tyto biomarkery prospektivně – v rameni s placebem neměla pozitivita IHC ani FISH prognostický význam ve srovnání s negativitou těchto markerů (HR pro PFS = 0,91, resp. 0,96). Při hodnocení účinnosti erlotinibu oproti placebu bylo při pozitivitě IHC dosaženo poměru rizika pro PFS $HR=0,69$ a při pozitivitě FISH $HR=0,68$ (obě hodnoty statisticky signifikantní). Avšak i při negativitě IHC nebo FISH směřovaly hodnoty HR ve prospěch erlotinibu (0,77, resp. 0,81), při širokém intervalu spolehlivosti však nebylo dosaženo statistické významnosti. Studie INTEREST s gefitinibem měla u podskupiny nemocných

s vysokým počtem kopií genu EGFR prokázat superioritu gefitinibu oproti chemoterapii, avšak tohoto cíle nebylo dosaženo (poměr rizika úmrtí $HR=1,09$, $p=0,62$). Z uvedeného tedy vyplývá, že exprese EGFR či počet kopií genů EGFR nejsou vhodným kritériem pro výběr nemocných.

V signální kaskádě EGFR se uplatňuje rovněž KRAS. Z retrospektivních analýz vyplývalo, že při mutaci genu KRAS není při léčbě inhibitory tyrozinkinázy dosahováno odpovědi na léčbu. U nemocných s kolorektálním karcinomem byla účinnost cetuximabu (protilátky proti EGFR) prokázána pouze v případech, že KRAS nebyl mutován. Ve studii SATURN byla mutace KRAS identifikována u 18 % nemocných, v rameni s placebem bylo u této skupiny nemocných významně vyšší riziko progresu nebo úmrtí než u nemocných s nemutovaným typem KRAS ($HR=1,50$, $p=0,017$), což ukazuje, že mutace KRAS je negativním prognostickým faktorem. Při porovnání účinnosti erlotinibu oproti placebu byl u nemocných s nemutovaným typem KRAS poměr rizika PFS $HR=0,70$, při mutaci KRAS byl $HR=0,77$, při malém počtu nemocných ($n=90$), nebyl tento poměr statisticky významný. Tyto výsledky však nasvědčují tomu, že erlotinib je účinný i u nemocných s mutací KRAS. Ve studii INTEREST bylo u nemocných s mutací KRAS ($n=49$) v rameni s gefitinibem dosaženo nesignifikantně delší střední doby přežití než v rameni s docetaxelem (7,8 vs 4,2 měsíce).

Byly rovněž snahy definovat klinické parametry, které by umožnily výběr nemocných pro léčbu inhibitory EGFR. Lepších léčebných výsledků je dosahováno u žen, u nekuřáků, u nemocných s adenokarcinomem a u asiátů, tedy u nemocných s častějším výskytem mutací EGFR. Předpokládá se, že u kavkazské populace s mutací EGFR je stejně dobrá účinnost TKI jako u asiátů s mutací EGFR. Z dosud známých dat však vyplývá, že inhibitory EGFR jsou účinné i u nemocných s méně příznivými charakteristikami, včetně mužů – kuřáků s dlaždicobuněčným karcinomem (17).

Lze tedy konstatovat, že neexistuje žádná charakteristika, která by jasně vylučovala možnost léčby inhibitorem EGFR. Při nízké toxicitě by možnost léto léčby měla být zvažována u všech nemocných.

Blokáda angiogeneze

Vznik nových cév, které přivádějí živiny a kyslík k nádoru, je nezbytnou podmínkou růstu i metastazování nádoru. Již v 19. století popisovali patologové vyšší vaskularitu v nádorech a v roce 1939 Gordon popsal vývoj nádorového řečiště. Další výzkum vedl k objevu růstového

faktoru cévního endotelu (vascular endothelial growth factor – VEGF) a posléze i látek, které blokují jeho aktivitu.

VEGF je angiogenním faktorem, který je produkován nádorem od časného stadia jeho vývoje a i když pokročilý nádor může uvolňovat i další angiogenní faktory, VEGF nadále zůstává nejdůležitějším z nich.

Zatímco fyziologická angiogeneze je řízena celou řadou pro-angiogenních a anti-angiogenních faktorů, pod jejichž vlivem vzniká organizované řečiště plně funkčních cév, cévní síť v nádoru vzniká pod převažujícím vlivem VEGF. Vzniklé cévy jsou nevyzrálé, mezi endoteliemi nejsou vytvořena těsná spojení, vytvořená síť je chaotická, s řadou slepých ramen či spojek, kterými krev proudí oběma směry. Důsledkem je únik i velkých molekul a tekutin mimo cévy a vysoký intersticiální tlak, který na jedné straně brání průniku dalších látek včetně léků k nádorové buňce, na druhé straně podporuje průnik nádorových buněk do cév a tedy vznik metastáz. Endotelové buňky těchto cév jsou plně závislé na trvalé stimulaci VEGF. Zablokování signální dráhy VEGF – VEGFR proto vede k zániku značné části nádorových cév, zbývající cévy pak vytvoří síť, jejíž funkčnost se blíží fyziologické cévní síti. Výsledkem je pokles intersticiálního tlaku, lepší prostup molekul včetně léků k nádorovým buňkám a nižší metastatický potenciál. Protože VEGF je nádorem produkován trvale, je nutná i trvalá blokáda signální dráhy VEGF – receptor VEGF, a to nejméně do progresu nádoru (i po ukončení souběžně podávané chemoterapie) a řada preklinických i klinických dat naznačuje, že antiangiogenní léčba by měla pokračovat i po progresi nemoci souběžně s jiným druhem léčby (další linie chemoterapie, jiná cílená léčba).

Angiogenní signální cestu je možno blokovat několika způsoby. Jednou z možností je inaktivace VEGF monoklonální protilátkou nebo vyloučení VEGF volným (cirkulujícím) receptorem, respektive jeho extracelulární doménou navázanou na vhodný nosič (např. aflibercept, VEGF trap). Další možností je blokáda extracelulární části receptoru monoklonální protilátkou, nebo blokáda tyrozinkinázové domény VEGF receptoru nízkomolekulárním TKI. Studované inhibitory tyrozinkinázy jsou zpravidla multifunkční, kromě blokády receptoru VEGF blokují i jiné receptory zapojené do procesu angiogeneze a i receptory na nádorových buňkách. Výzkum se zaměřuje i na látky, které nejsou cíleny na signální cesty angiogeneze, ale jiným mechanismem poškozují endotelové buňky. Vedou k zániku zralých nádorových cév a k nekróze

nádoru. Jsou označovány jako „léky rozrušující nádorové cévy“ (Tumor-Vascular Disrupting Agents; Tumor-VDA).

Antiangiogenní léčba v první linii

Zatím jediným přípravkem registrovaným pro antiangiogenní léčbu nemalobuněčného plicního karcinomu je humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab, který je indikován k první linii léčby nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než dlaždicobuněčného nebo převážně dlaždicobuněčného v kombinaci se standardním platinovým režimem chemoterapie. Po ukončení chemoterapie se podává samotný bevacizumab až do progresu. Účinnost a bezpečnost bevacizumabu byla prokázána ve dvou studiích fáze III (E4599 a AVAIL) a rozsáhlé studii fáze IV SAIL.

V americké studii E4599 (18) byl bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny podáván společně s režimem karboplatina/paklitaxel. Oproti samotné chemoterapii byla v rameni s bevacizumabem vyšší četnost léčebných odpovědí (35 vs 15%), delší přežití bez progresu (6,2 vs 4,5 měsíce, poměr rizika HR 0,66, $p < 0,001$) i delší celkové přežití (12,3 vs 10,3 měsíce, HR 0,79, $p = 0,003$). V podskupině nemocných s adenokarcinomem pak bylo dosaženo dosud nejdelšího pozorovaného přežití 14,2 měsíce (HR 0,69) (19).

Ve studii AVAIL (20) byl bevacizumab podáván ve dvou různých dávkách 7,5, nebo 15 mg/kg každé 3 týdny společně s chemoterapeutickým režimem, který je v Evropě běžnější – cisplatina/gemcitabin. Ve srovnávacím rameni bylo s chemoterapií podáváno placebo. Rovněž v této studii bylo dosaženo vyšší četnosti léčebných odpovědí v ramenech s bevacizumabem (lepší v rameni s dávkou 7,5 mg/kg) než v rameni s placebem (34 vs 20%) a delšího přežití bez progresu (6,8 vs 6,2 měsíce, HR 0,75, $p = 0,0003$), nebylo však dosaženo statisticky významného prodloužení celkového přežití 13,6 vs 13,1 měsíce, HR 0,93, $p = 0,42$) (21). Důvodem může být i skutečnost, že v rameni s placebem bylo dosaženo neobvykle dlouhého přežití, což může být důsledkem toho, že téměř dvě třetiny nemocných absolvovaly léčbu další linie, včetně léčby erlotinibem.

Do studie fáze IV SAIL (22), v níž byl bevacizumab přidán k jakémukoli standardnímu režimu chemoterapie první linie, pak bylo zařazeno více než 2000 nemocných. V této studii, ve které byli nemocní léčeni v podmínkách běžné klinické praxe, bylo dosaženo četnosti odpovědí 50,8%, střední doby do progresu 7,8 měsíce a středního celkového přežití 15,3 měsíce.

Bezpečnost antiangiogenní léčby

Přidání bevacizumabu nevedlo k významnému zvýšení četnosti či závažnosti nežádoucích příhod, nejčastěji byla pozorována hypertenze, která byla ve většině případů zvládnutelná běžnou medikací. Vyloučením nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem bylo redukováno riziko závažného krvácení, incidence hemoptýzy stupně 3/4 ve studii SAIL byla 0,4% (23), což odpovídá incidenci u nemocných s plicními nádory léčenými jinak.

Výběr nemocných k antiangiogenní léčbě

Dosud nebyl nalezen žádný prediktivní faktor pro výběr nemocných k léčbě bevacizumabem. Expresí VEGF u řady nádorů koreluje s prognózou nemoci, nebyl však nalezen vztah mezi expresí VEGF a účinností léčby. Vzhledem k tomu, že antiangiogenní léčba je cílena na endotelové buňky a nikoli na nádor, nelze předpokládat, že by se zde mohly uplatnit například mutace genu či různá exprese signálních molekul.

Ve studii SAIL (24) byla porovnávána bezpečnost a účinnost u nemocných starších než 65 let ve srovnání s nemocnými mladšími. Incidence nežádoucích účinků byla podobná, srovnatelná byla i účinnost (střední doba do progresu 8,3 vs 7,6 měsíce, střední přežití 15,3 vs 15,2 měsíce). Do studií s bevacizumabem nebyli zařazováni nemocní s mozkovými metastázami, neléčené mozkové metastázy byly donedávna kontraindikací léčby bevacizumabem. Retrospektivní analýza dat více než 13 000 nemocných léčených bevacizumabem v různých studiích však prokázala, že u nemocných s mozkovými metastázami bevacizumab riziko krvácení do mozku nezvyšuje a přítomnost mozkových metastáz se proto už nepokládá za kontraindikaci léčby (25). Prospektivně byla bezpečnost léčby bevacizumabem potvrzena ve studii fáze II u 115 nemocných s NSCLC a léčenými mozkovými metastázami. U žádného nemocného nedošlo ke krvácení do CNS stupně vyššího než 1 (30).

S výjimkou nemocných s dlaždicobuněčným plicním karcinomem (či převahou dlaždicobuněčné složky) je možno o antiangiogenní léčbě uvažovat u všech nemocných, u nichž je indikována chemoterapie první linie.

Jiné antiangiogenní léky

Aflibercept (VEGF trap) je molekulární konstrukt obsahující kromě Fc fragmentu imunoglobulinu i části receptorů VEGFR1 a VEGFR2 a tak je schopen vychytávat oba typy VEGF (VEGF-A

i VEGF-B). V současné době probíhá studie hodnotící kombinaci docetaxel + aflibercept verus docetaxel + placebo ve druhé linii léčby nemocných s nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem (26).

Hodnoceno je rovněž několik inhibitorů tyrozinkinázy, které kromě VEGF inhibují i další receptory.

Vandetanib inhibuje VEGF, EGFR a RET, na 13. Světové konferenci o plicní rakovině (2009) byly publikovány výsledky 3 studií fáze III: přidání vandetanibu k docetaxelu (27) ve druhé linii léčby vedlo ke zvýšení četnosti odpovědí (17 vs 10%), delšímu přežití bez progresu (HR 0,79, $p < 0,001$), avšak nikoli k prodloužení přežití (HR 0,91, $p = 0,196$); přidání vandetanibu k pemetrexedu (28) ve druhé linii léčby zvýšilo četnost odpovědí (19,1 vs 7,9%), nevedlo však k prodloužení přežití bez progresu (HR 0,86, $p = 0,108$); třetí studie porovnávala vandetanib s erlotinibem (29) ve druhé linii léčby s cílem prokázat superioritu vandetanibu. Nebyl nalezen rozdíl v četnosti odpovědí (12% v obou ramenech), přežití bez progresu (HR 0,98) ani v celkovém přežití (HR 1,01) (v analýze prokázána non-inferiorita vandetanibu), v rameni s vandetanibem však byla vyšší četnost nežádoucích příhod.

Rovněž sorafenib inhibuje kromě VEGFR řadu dalších receptorů, studie fáze II naznačují účinnost u plicního karcinomu, výsledky studie fáze III hodnotící přidání sorafenibu ke kombinaci karboplatina/paklitaxel v první linii (26) dosud nebyly zveřejněny.

Další z multikinázových inhibitorů s antiangiogenními účinky je sunitinib. Ve studiích fáze III probíhá hodnocení jako udržovací léčby po ukončení chemoterapie první linie (26).

ASA404 je lék přímo narušující cévy („disrupting agent“). V probíhající studii fáze III ATTRACT-2 (26) je hodnocena kombinace docetaxel plus ASA404 oproti docetaxelu s placebem ve druhé linii léčby.

Probíhající studie fáze III s léky s jiným mechanismem účinku (26)

Protinádorová vakcína Lucanix vytvořená na podkladě několika linií plicních nádorů je hodnocena proti placebu v udržovací léčbě první linie po standardní chemoterapii platinovým dubletem.

Exisulind inhibuje cyklickou quanosinmonofosfátdiesterázu a navozuje apoptózu. Ve studii hodnocena kombinace exisulind + docetaxel verus placebo + docetaxel ve druhé linii léčby.

Dalších nových léků v III. fázi klinického zkoušení je celá řada (26).

Závěr

Cílená léčba je novou strategií léčby nemalobuněčného karcinomu plic a představuje novou generaci léků, také nazývaných léky čtvrté generace. Dokončené studie prokazují jasný přínos cílené léčby, umožňující prodloužit přežití nemocných za hranici jednoho roku, což bylo při léčbě standardní chemoterapií nedosažitelné. Moderní léčba je ovšem nákladnější než konvenční chemoterapie a možná i proto je její zavádění do klinické praxe obtížnější. Příkladem může být bevacizumab – ačkoli byl pro léčbu nemalobuněčného plicního karcinomu registrován již před dvěma lety, dosud je jeho použití v běžné klinické praxi u nemalobuněčného karcinomu plic problematické, protože nebyla stanovena jeho úhrada. Aby byla tato nákladná léčba indikována racionálně pouze těm nemocným, kterým skutečně může pomoci, byla v ČR vytvořena síť pneumoonkologických center, ve kterých je zajištěna komplexní diagnostika a léčba těchto nemocných. V těchto centrech je také zajištěna úhrada velmi nákladné léčby, a proto by nemocní z ostatních zařízení měli být vždy konzultováni a případně odesíláni k léčbě do těchto specializovaných center.

Poděkování: Práce byla podpořena z dotace Výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví ČR MZ00006421101.

Literatura

- Gatzemeier U, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20; 25(12): 1545–1552.
- Herbst RS, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1; 23(25): 5892–5899.
- Giaccone G, 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 Mar 1; 22(5): 777–784.
- Herbst RS, 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 Mar 1; 22(5): 785–794.
- Pirker R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 May 2; 373(9674): 1525–1531.
- Gatzemeier U, et al. FLEX: Cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy (CT) improves survival versus CT alone in the 1st-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology Scientific Program, Chicago 2008.
- Cappuzzo F, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. 2009 ASCO Annual Meeting, abstract 8001.
- Miller VA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 2009 ASCO Annual Meeting, abstract LBA8002.
- Cappuzzo F, et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – A2.1
- Mok TS, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
- Shepherd FA, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14; 353(2): 123–312.
- Thatcher N, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005 Oct 29–Nov 4; 366(9496): 1527–1537.
- Kim ES, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.
- Rosell R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J med* 2009; 361>958–67
- Paz-Ares L, et al. Pooled analysis of clinical outcomes in studies of patients with EGFR mutations treated with either an EGFR TKI or chemotherapy. Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – B9.7
- Brugger W, et al. Molecular markers and clinical outcome with erlotinib: results from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance therapy for advanced NSCLC. Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – B9.1
- Clark GM, et al. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *Clin Lung Cancer*. 2006 May; 7(6): 389–394.
- Sandler A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
- Sandler A, et al. Treatment Outcomes by Tumor Histology in Eastern Cooperative Group (ECOG) Study E4599 of Bevacizumab (BV) with Paclitaxel/Carboplatin (PC) for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, 2008; 3(11), Supplement 4: abstract 133.
- Reck M, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10; 27(8): 1227–1234.
- Manegold C, et al. BO17704 (AVAIL): a phase III randomised study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (cg) in patients (pts) with advanced or recurrent non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *ESMO 2008: Ann Oncol* 2008; 19, Suppl. 8: abstr. LBA1.
- Laskin J, et al. MO19390 (SAiL): first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) – outcome by chemotherapy regimen. Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – C2.5
- Crinò L, et al. MO19390 (SAiL): Safety and efficacy of first-line bevacizumab (Bv)-based therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2009 ASCO Annual Meeting, abstract 8043.
- Griesinger F, et al. MO19390 (SAiL): safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – C2.6
- Rohr UP, et al. Safety of bevacizumab in patients with metastases to the central nervous system. *J Clin Oncol* 2009; 27, (suppl; abstr 2007): 15s (ASCO 2009).
- data z <http://clinicaltrials.gov>
- Herbs RS, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced NSCLC: a randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC). Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – C2.2
- de Boehr RH, et al. Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as 2nd-line therapy in patients with advanced NSCLC: a randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – C2.1
- Natale RB, et al. Vandetanib versus erlotinib in patients with previously treated advanced NSCLC: a randomized, double-blind phase III trial (ZEST). Abstracts 13th World Conference on Lung Cancer – C2.3
- Socinski MA, et al. Safety of Bevacizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2009; Sep 8: (Epub ahead of print).

prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie

3. LF UK Praha a FN Na Bulovce

Institut postgraduálního vzdělávání

ve zdravotnictví

Budínova 2, 180 81 Praha 8

petr.zatloukal@fnb.cz