

Úloha pemetrexedu v léčbě rakoviny plic

František Salajka

Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Pemetrexed představuje prvního zástupce z nové skupiny antifolátů – MTA (multi target antifolate). Klinické studie jednoznačně prokázaly jeho vysokou účinnost v léčbě NSCLC, a to jak v I. tak i ve II. linii a v udržovací léčbě při nízkém výskytu nežádoucích účinků. Jako u prvního cytostatika byla u něj prokázána souvislost účinnosti s histologickým typem nádoru, takže není indikován u nemocných s dlaždicobuněčným NSCLC. Nemocným je podáván v rámci komplexních onkologických center.

Klíčová slova: pemetrexed, NSCLC, I. linie léčby, II. linie léčby.

The role of pemetrexed in treating lung cancer

Pemetrexed represents the first member of the novel class of antifolates – MTA (multitargeted antifolate). Clinical trials have clearly demonstrated its high efficacy in the treatment of NSCLC, both in the first-line and second-line setting as well as in maintenance therapy, with a low rate of adverse effects. It is the first cytostatic drug whose efficacy has been shown to be related to the histological type of tumour; therefore, it is not indicated in patients with squamous-cell NSCLC. Patients receive it during treatment at major cancer centres.

Key words: pemetrexed, NSCLC, first-line treatment, second-line treatment.

Onkologie 2010; 4(5): 311–314

Rakovina plic, ačkoli je jedním z nejčastěji se vyskytujících zhoubných nádorů, je stále spojena se špatnou prognózou nemocných. Základní klinické ukazatele, především dobu do progresu a celkovou dobu přežití, se daří zlepšovat jen velmi pozvolna a dosažené zlepšení není možné označit jako pronikavé. V posledních letech se výzkumné úsilí soustředilo především na oblast tzv. biologické či lépe cílené léčby, kde již řada našich nemocných je léčena erlotinibem (Tarceva®), nově je otevřen přístup k bevacizumabu (Avastin®) a v blízké budoucnosti by se měl v klinické praxi uplatnit i gefitinib (Iressa®). Pro pokrok dosažený na tomto poli ale v žádném případě není možné přehlížet pokrok v oblasti „klasických“ cytostatik. Zde je jako zcela nejvýznamnější možné hodnotit zavedení nového antifolátu pemetrexedu (Alimta®).

Mechanismus účinku, farmakokinetika, farmakodynamika

Přítomnost kyseliny listové je nezbytnou podmínkou pro novotvorbu buněk zdravé i nádorové tkáně. Metabolity kyseliny listové se zapojují do syntézy purinů i pyrimidinů, které jsou základními stavebními kameny syntézy ribonukleových kyselin. Cytostatika zaměřená proti působení kyseliny listové (antifolika, antifoláty), známá již od 40. let minulého století, zasahují do této syntézy ovlivněním specifických enzymů zapojených do folátového metabolismu (1). Nejdéle používaným lékem z této skupiny je metotrexát, který blokováním dihydrofolatreduktázy (DHFR) znemožňuje přeměnu

kyseliny listové na tetrahydrolistovou, která je nezbytným kofaktorem pro metabolismus jednonukleotidových zbytků, nepostradatelných pro syntézu purinů. Podobným způsobem účinkují i další preparáty – edatrexát, trimetrexát aj. Další skupina antifolátů, jejichž představitelem je především raltitrexed, je zaměřena na inhibici thymidilátsyntázy (TS), nezbytně nutné k syntéze thymidintrifosfátu, klíčového pro syntézu DNA. V poslední době se nově objevila skupina antifolátů, které inhibují několik enzymů současně, proto se pro ně zavádí název MTA – multitarget antifolate. Prvním představitelem této skupiny zavedeným do klinické praxe je pemetrexed, který kromě inhibice DHFR a zejména TS jako zatím jediné dostupné cytostatikum inhibuje i glycinamid ribonukleotid formyltransferázu (GARFT). Kromě toho v menší míře působí i na další enzymy, což v souhrnu ovlivňuje syntézu nukleových kyselin poruchou tvorby purinů i pyrimidinů (2).

Po intravenózním podání v dávce 500 mg/m² v kombinaci s platinovým derivátem bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace za 0,15–0,33 hod. (2). Distribuční objem pemetrexedu je v ustáleném stavu 9 l/m², přičemž přibližně 80 % látky je vázáno na plazmatické proteiny. Zhruba 70–90 % podané látky se během prvních 24 hodin vyloučí močí v nezměněné podobě. U nemocných s normální funkcí ledvin je eliminační poločas z plazmy 3,5 hodiny. Při poruše funkce ledvin není potřeba upravovat dávku až do hodnoty clearance kreatininu neméně 45 ml/min, při poklesu pod tuto hranici není podání pemetrexedu doporučeno (4).

Pemetrexed proniká do buňky dvěma základními mechanismy – endocytózou a facilitovanou difúzí. V buňce je enzymem folylpolyglutamátsyntetázou rychle přeměněn na polyglutamátové formy. Polyglutamace je proces závislý na čase a koncentraci a dochází k ní především v nádorových buňkách, v menší míře i v buňkách normálních tkání. Polyglutamátové metabolity kromě toho, že jsou ještě silnějšími inhibitory zmíněných enzymů než samotný pemetrexed, mají prodloužený intracelulární poločas, což vede k silnějšímu a protrahovanějšímu účinku léku v maligních buňkách (2, 4).

Způsob podávání

Pemetrexed je v monoterapii i v kombinaci s platinovým derivátem aplikován ve formě krátké, 10minutové intravenózní infuze v dávce 500 mg/m². Výrazného snížení výskytu a závažnosti nežádoucích účinků je dosaženo řádně vedenou premedikací. K prevenci kožních reakcí je podáván kortikosteroid v dávce odpovídající 8 mg dexametazonu rozdělené do dvou denních dávek den před aplikací, v den aplikace a den po aplikaci pemetrexedu. Snížení toxicity je dosaženo vitaminovou suplementací. Pacienti musí užívat kyselinu listovou nebo multivitaminy s jejím obsahem v denní dávce 350–1 000 µg; tuto suplementaci musí dostat nejméně pětkrát během sedmi dnů předcházejícím první dávce pemetrexedu a v užívání musí pokračovat během celé doby léčby a 21 dnů po poslední dávce pemetrexedu. Současně je nemocným jednou za každé tři cykly intramuskulárně podáván vitamin B12

v dávce 1 000 µg s první dávkou v týdnu před zahájením léčby (4).

Klinické použití

V současné době je použití pemetrexedu u nás schváleno v následujících indikacích (4). U maligního mezoteliomu pleury je podáván v první linii léčby v kombinaci s cisplatinou. U nemocných s lokálně pokročilou nebo metastazující nemalobuněčnou rakovinou plic (NSCLC) je jeho použití omezeno na nádory jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Při splnění této podmínky lze pemetrexed podávat v kombinaci s cisplatinou v první linii. V monoterapii je pemetrexed indikován ve druhé linii léčby a k udržovací léčbě u pacientů, u kterých po chemoterapii první linie založené na platině (v kombinaci s gemcitabinem, paklitaxelem nebo docetaxelem) nedošlo k bezprostřední progresi onemocnění.

V léčbě NSCLC byly s pemetrexedem nejdříve získány zkušenosti ve druhé linii léčby. Zásadní studií, o kterou se použití v této indikaci opírá, byla studie prezentovaná kolektivem autorů vedeným Hannou (5). Do ní bylo zařazeno celkem 571 nemocných s pokročilým NSCLC a progresí onemocnění po první linii cytostatické léčby kombinací neobsahující docetaxel. Po randomizaci jim byl ve třítydenních intervalech podáván v monoterapii buď pemetrexed (500 mg/m², spolu s dexametazonem a vitaminovou suplementací, n = 283), nebo docetaxel (75 mg/m², spolu s dexametazonem ve shodném dávkování). Srovnáním výsledku dosažených v obou ramenech bylo konstatováno, že primární cíl – celková délka přežití nebyla při léčbě pemetrexedem horší než při použití docetaxelu (pemetrexed – 8,3 měs., docetaxel – 7,9 měs., p pro noninferioritu = 0,226). Podíl jednoletého přežití byl pro obě ramena shodně 29,7 %. Nesignifikanční rozdíly byly zjištěny i při srovnání dalších parametrů účinnosti – celkové léčebné odpovědi (9,1 vs. 8,8 %), stabilizace onemocnění (45,8 vs. 46,4 %), doby do progresu (3,4 vs. 3,5 měs.), kvalité života a dalších. Při srovnání toxicity obou preparátů se ale zásadní rozdíly objevily. Nemocní léčení docetaxelem byli významně častěji postiženi neutropenií (40,2 vs. 5,3 %), febrilní neutropenií (12,7 vs. 1,9 %) a byli v důsledku neutropenie častěji postiženi infekcemi (3,3 vs. 0 %) a hospitalizováni (13,4 vs. 1,5 %). U těchto nemocných také musela být významně častěji leukopenie řešena podáním růstových faktorů (G-CSF 19,2 vs. 2,6 %).

Podrobná následná analýza dat z uvedené studie poukázala jako jedna z prvních na důle-

žitost přesné klasifikace jednotlivých histologických typů zahrnutých do skupiny NSCLC (6). Po rozdělení nemocných na pacienty se skvamózním (n = 172) a non-skvamózním karcinomem (adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, jiný nebo přechodný typ, n = 399) se ukázalo, že u nemocných s non-skvamózní histologií bylo léčbou pemetrexedem ve srovnání s léčbou docetaxelem dosaženo významně delší střední doby přežití (mOS, 9,3 vs. 8,0 měs., p = 0,0048). Opačná situace byla u nemocných s histologií skvamózního typu. Zde byly výsledky léčby signifikantně lepší u docetaxelu než u pemetrexedu (mOS 7,4 vs. 6,2 měs., p = 0,001). Účinnost docetaxelu byla tedy u všech histologických typů sdružených do NSCLC srovnatelná (mOS u nonskvamózních a skvamózních forem 8,0 vs. 7,4 měs.), zatímco u pemetrexedu byl prokázán významný rozdíl (mOS u non-skvamózních a skvamózních forem 9,3 vs. 6,2 měs.). Tento rozdíl, potvrzený i v následných studiích, byl důvodem doporučení podávat pemetrexed jen u nemocných s NSCLC s převahou jiného než skvamózního typu.

První publikovanou prací hodnotící použití pemetrexedu v první linii, zaměřenou primárně na srovnání celkové délky přežití, byla studie Scagliottiho (7). Nemocní s dosud neléčeným NSCLC byli v jejím rámci randomizováni do režimu kombinujícího cisplatinu (75 mg/m²) s pemetrexedem (500 mg/m², n = 762) nebo gemcitabinem (1 250 mg/m², n = 755) při suplementaci vitaminy a podáváním dexametazonu v obou větvích. Při souhrnné analýze nebyly zjištěny významné rozdíly mezi oběma větvemi v celkové délce přežití (mOS 10,3 vs. 10,3 měs.) ani v ostatních parametrech účinnosti. Při rozdělení na podskupiny podle histologického typu nádoru se ale opět potvrdila statisticky významně vyšší účinnost pemetrexedu ve srovnání s docetaxelem u non-skvamózních nádorů (mOS 11,0 vs. 10,1 měs., p = 0,011), zatímco u skvamózních nádorů byla hraničně významně vyšší účinnost kombinace s gemcitabinem (mOS 10,8 vs. 9,4 měs., p = 0,05). Pro pemetrexed byla v této studii potvrzena statisticky významná interakce účinnosti léčby s histologickým typem nádoru jak pro dobu přežití do progresu, tak i pro celkové přežití (v obou případech p = 0,002) (8).

Velmi čerstvé jsou rovněž zkušenosti s použitím pemetrexedu v udržovací léčbě (9). Nemocným, u nichž nedošlo při prvoliniové léčbě (platinový derivát + taxan nebo gemcitabin) k progresi, byl podáván spolu s nejlepším podpůrnou léčbou (BSC) buď pemetrexed (n =

441), nebo placebo (n = 222) do progresu onemocnění. Nemocní léčení pemetrexedem měli významně zlepšeno celkové přežití (mOS 13,4 vs. 10,6 měs., p = 0,012) i další parametry účinnosti. Při analýze jednotlivých histologických typů se opět prokázal příznivý účinek pemetrexedu na non-skvamózní typy, u nichž bylo dosaženo vysoce významného prodloužení přežití proti placebo (mOS 15,5 vs. 10,3 měs., p = 0,002), které nebylo pozorováno u skvamózního typu (mOS 9,9 vs. 10,8 měs., p = 0,678). Obdobné rozdíly byly zjištěny při hodnocení doby do progresu a dalších parametrů.

V současné době probíhají studie zaměřené na hodnocení účinnosti pemetrexedu v I. linii léčby NSCLC v rámci neplatinového dubletu, v I. a ve II. linii v kombinaci s preparáty biologické léčby, v adjuvantní léčbě časných stadií NSCLC a v kombinační léčbě s radioterapií (12). Dosažené výsledky však zatím neumožňují vyvodit klinicky použitelné závěry. V léčbě SCLC nebyla účinnost pemetrexedu prokázána (10).

Vedlejší účinky, toxicita

V prvních studiích hodnotících pemetrexed, ve kterých nebyla žádná suplementace či jiná léčba, byl častý výskyt závažných komplikací stupně 3 a 4 jako neutropenie (37,5 %), nauzea (31,3 %), zvracení (31,3 %), kožní vyrážka a další (11). Situace se pronikavě změnila, když na základě teoretických poznatků byla do léčebného schématu k podávání pemetrexedu rutinně zařazena vitaminová suplementace a premedikace v dosud užívané podobě. Díky tomu již ve výše zmíněné Hannově studii byla toxicita pemetrexedu ve srovnání s docetaxelem výrazně nižší (5). Vysoce významných rozdílů bylo dosaženo především ve výskytu hematologických komplikací 3. a 4. stupně jako neutropenie (5 vs. 40 % pacientů, p < 0,001), febrilní neutropenie (2 vs. 13 % pac., p < 0,001) a dalších. Podobná situace byla popsána při srovnání pemetrexedu a gemcitabinu podávaných s platinou v I. linii léčby (7). I v této studii byl výskyt především hematologických komplikací 3. a 4. stupně při podávání pemetrexedu významně nižší proti gemcitabinu – týkalo se to neutropenie (15,1 vs. 26,7 %, p < 0,001), febrilní neutropenie (1,3 vs. 3,7 %, p = 0,002), anémie (5,6 vs. 9,9 %, p = 0,001), trombocytopenie (4,1 vs. 12,7 %, p < 0,001) a dalších. Pemetrexed se tedy v dosud publikovaných studiích osvědčuje jako velmi dobře snášený lék, zatížený ve srovnání s komparátorem jen nízkým rizikem závažnějších komplikací.

Závěr

Pemetrexed v současné době představuje jeden z nejúčinnějších léků v léčbě NSCLC. Výbornou zprávou je, že výsledky uvedených studií byly dostatečně silným argumentem pro aktuální (od 1. 10. 2010) rozšíření jeho úhrady i v první linii léčby NSCLC. V současné době tedy spektrum indikačních okruhů se schválenými podmínkami úhrady zahrnuje léčbu v I. linii (v kombinaci s cisplatinou) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem plic s histologickým průkazem adenokarcinomu nebo velkobuněčného karcinomu, léčbu ve II. linii u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC jiného histologického typu než z predominantě dlaždicových buněk a léčbu (v kombinaci s cisplatinou) u pacientů s neresekovatelným maligním mezoteliomem pleury.

Literatura

1. Demlová R, Radina M, Štěrbá J, Valík D, Foláty. Fyziologie, metabolismus a mechanismus rezistence na jejich antagonisty. *Klin Onkol* 2004; 17: 185–189.
2. Esteban E, Casillas M, Cassinello A. Pemetrexed in first-line treatment of non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 364–373.
3. Baldwin CM, Perry CM. Pemetrexed. A review of its use in management of advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Drugs* 2009; 69: 2279–2302.
4. Pemetrexed – souhrn údajů o přípravku. Eli Lilly and Comp., Indianapolis, USA.
5. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Chang You Tsao T, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch Ch, Szondy K, Gervais R, Manegold Ch, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
6. Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2: S851.
7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold Ch, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
8. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *The Oncologist* 2009; 14: 253–263.
9. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski Ch, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani ChP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
10. Rossi A, Ricciardi S, Maione P, de Marinis P, Gridelli C. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 66: 141–149.
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanovski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
12. Manegold Ch, Schmid-Bindert G, Pilz LR. Pemetrexed for the treatment of non-small-lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 1195–1209.

doc. MUDr. František Salajka, CSc.

*Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
salajka@fnhk.cz*