

Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Lenka Babičková, MUDr. Marcela Tomíšková, MUDr. Bohdan Kadlec
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Léčebné výsledky posledních let ukázaly, že možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by další kombinace konvenčních cytostatik mohly nemocným s NSCLC zásadně prodloužit život. Další možností pro tyto nemocné je léčba zaměřená na buněčné signální cesty a možnosti jejich ovlivnění. Tento způsob je nazýván léčba biologicky cílená (targeted). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se v případě léčby biologické jedná o přístup na subcelulární úrovni. Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu. Věnujeme se preparátům biologické léčby, které jsou v České republice registrovány.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), biologická léčba, prognostické faktory, prediktivní faktory.

Biological therapy for non-small-cell lung carcinoma

The therapeutic outcomes in recent years have shown that the possibilities of conventional chemotherapy have been exhausted and other combinations of conventional cytostatic drugs are not expected to significantly prolong the survival of patients with NSCLC. Another option for these patients is a therapy targeted at cell signalling pathways and their modulation. This method of therapeutic intervention is referred to as biologically targeted therapy. Unlike conventional cytostatic treatment, biological therapy is an approach at the subcellular level. While manipulating the natural regulatory mechanisms controlling the metabolism, proliferation and migration of cancer cells, biological therapy uses low-molecular-weight agents, macromolecules as well as immune effector cells. The article deals with the biological therapy agents that have been approved for use in the Czech Republic.

Key words: non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), biological therapy, prognostic factors, predictive factors.

Interní Med. 2011; 13(7 a 8): 292–295

Úvod

Podle posledních dostupných údajů z roku 2007 v České republice bronchogenní karcinom je u mužů nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů je 90/100 000). U žen se v roce 2007 s incidencí 33/100 000 karcinom plic dostal na 3. místo. Celková incidence v roce 2007 byla v České republice 60/100 000 (1).

Bronchogenní karcinom bývá obvykle diagnostikován ve věku 35–85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. až 80. rokem života. Se stoupající střední délkou života populace stoupá i věk nemocných s karcinomem plic. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku karcinomu plic je kouření (2, 3).

Karcinom plic je z hlediska léčby dělen na skupinu malobuněčných karcinomů – **small cell lung cancer** (SCLC) (20–35 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů – **non small cell lung cancer** (NSCLC) (přibližně 75–80 %). Každá z těchto skupin karcinomu plic má rozdílné biologické vlastnosti a z nich také vyplývá i rozdílný přístup k léčbě (2).

U radikálně operovaných pacientů s NSCLC je prognóza závislá na TNM klasifikaci. Nejlepší prognózu mají nemocní, jejichž nádor byl klasifikován jako T1 N0, u nich bývá zaznamenáno 5leté přežití ve více než 60 %. I v případě, že je

provedena radikální resekce nádoru a postižených uzlin, u většiny nemocných dochází k recidivě (lokální nebo vzdálené) do 2 let (4, 5).

Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním není uspokojivá, a to i přes pokroky, které byly v posledních 20 letech dosaženy. Medián přežití těchto nemocných, jichž je v době stanovení diagnózy více než 50 %, obvykle nepřesahuje 9–10 měsíců. Základem chemoterapeutických režimů pro klinická stadia IIIB a IV jsou platinové deriváty (cisplatina nebo karboplatina) v kombinaci s některým z cytostatik III. generace (paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin) (6).

Léčebné výsledky posledních let ukázaly, že možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by další kombinace konvenčních cytostatik mohly nemocným s NSCLC zásadně prodloužit život. Proto se další výzkum zaměřil na buněčné signální cesty a možnosti jejich ovlivnění. Tento způsob léčebného zásahu je nazýván léčba biologicky cílená (targeted). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se v případě léčby biologické jedná o přístup na subcelulární úrovni. Tato léčba bývá také označována jako intracelulární nebo molekulární chemoterapie. Biologická léčba při ovlivňování

přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu. Studovaných pochodů a struktur uvnitř buňky je řada (7).

Receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a možnosti jeho ovlivnění

EGFR je jednou z cílových struktur k léčebnému ovlivnění. Jeho nekontrolovatelná aktivace je jedním z mechanismů umožňujících nádorové buňce proliferovat a metastazovat. Gen pro EGF bývá amplifikován a díky tomu i zvýšeně exprimován jeho produkt – peptid EGF – až u 60 % nemocných s nemalobuněčnou plicní rakovinou. Amplifikace genu pro EGFR byla potvrzena u řady nádorů, včetně nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (8).

Membránový receptor EGF se skládá z části (domény) extracelulární, transmembránové a intracelulární. Receptory pro regulační peptidy jsou membránovými receptory s vlastní kinázovou aktivitou, které jsou ve své cytoplazmatické části tvořeny proteinkinázou – tyrozinokinázou. Po vazbě signální molekuly neboli ligandu na extracelulární část receptoru nastávají nejprve změny

samotného receptoru (dimerizace, internalizace, autofosforylace). Následně se indukují další nitro-buněčné pochody, kterými se přenos signálu uskutečňuje přes kaskádu enzymatických aktivací. Konečnými důsledky aktivace EGF receptoru je zvýšení proliferace nádorových buněk, inhibice apoptózy, zvýšení invazivity nádoru, aktivace angiogeneze, metastazování a vznik rezistence k chemoterapii i radioterapii. Zvýšená exprese EGFR ovšem nemusí vždy znamenat, že jde o aktivovaný receptor a že jeho blokáda bude mít jednoznačný terapeutický význam (7, 8, 9).

Jednou z možností inhibice EGFR jsou **monoklonální protilátky cílené proti extracelulární doméně EGFR** a modulující a blokující i intracelulární signální kaskádu. Jedním z prvních zástupců byla myši monoklonální protilátka **trastuzumab** (Herceptin). Zatím nebyl jednoznačně prokázán přínos trastuzumabu pro nemocné s NSCLC (8, 9).

Další studovanou monoklonální protilátkou v terapii plicního karcinomu je **cetuximab** (Erbix), vzniklý spojením chimérické myši anti-EGF a humánní imunoglobulinové monoklonální protilátky (C225). Cetuximab inhibuje angiogenezi a metastazování, indukuje apoptózu a blokuje reparační mechanismy (10). Cetuximab pro léčbu NSCLC registrován není.

Další skupinou preparátů, které ovlivňují EGFR, jsou **inhibitory tyrosinkinázové fosforylace v intracelulární části EGF receptoru**. Touto blokádou dochází k zablokování mitogenní aktivity a tím ke zpomalení, popřípadě zástavě nádorového růstu (9).

Zřejmě prvním inhibitorem tyrosinkinázové (TK) fosforylace v intracelulární části EGFR je nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolinový derivát **gefitinib** (Iressa), známý pod označením ZD1839, který je účinný po perorálním podání.

Gefitinib je perorální nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolinový inhibitor EGFR TK. Optimální dávkování je pro léčbu NSCLC 250 mg gefitinibu 1x denně (11).

Gefitinib prošel rozsáhlým mezinárodním výzkumným programem a programem časného přístupu, který probíhal i v České republice. Účinnost gefitinibu byla zkoumána jako monoterapie u předlěčených pacientů a rovněž jako monoterapie proti docetaxelu u předlěčených pacientů (12, 13, 14, 15, 16).

Studie fáze III porovnávající gefitinib s „nejlepší podpůrnou péčí“ u pacientů progredujících po léčbě jednou nebo dvěma liniemi chemoterapie (studie ISEL) ukázala prodloužení přežití v rameni s gefitinibem (5,6 měsíců pro gefitinib vs. 5,1 mě-

síce pro placebo). Toto prodloužení nebylo v celkové populaci statisticky významné (HR: 0,89; $p = 0,087$). Pacienti léčení gefitinibem však vykazali statisticky významně vyšší procento odpovědi na léčbu (8,0% vs. 1,3%; $p < 0,0001$) a delší dobu do selhání léčby (HR: 0,82; $p = 0,0006$) (17). Pacienti s mutací EGFR dosáhli vyšší odpovědi než pacienti bez přítomnosti mutace EGFR (37,5% vs. 2,6%). Na základě této studie došlo k pozastavení registrace gefitinibu, přesto tato studie upozornila na to, že gefitinib je výhodný pro určitou skupinu předlěčených nemocných s NSCLC (18).

V roce 2008 byly publikovány výsledky studie INTEREST, která porovnávala účinnost gefitinibu 250 mg/den v porovnání s docetaxelem 75 mg/m² a 3 týdny u pacientů, kteří dostali alespoň jeden chemoterapeutický režim s platinou. Primárním cílem této studie bylo prokázat non-inferioritu léčby gefitinibem na celkové přežití u všech pacientů a superioritu léčby gefitinibem v hodnocení celkového přežití u pacientů s vysokým počtem kopií genu EGFR. Studie prokázala non-inferioritu gefitinibu v porovnání s docetaxelem při hodnocení celkového přežití (HR pro gefitinib vs. docetaxel: 1,020; 96% CI: 0,905–1,150). Střední doba přežití byla pro gefitinib 7,6 měsíců a pro docetaxel 8,0 měsíců. Přestože byla publikována řada klinických faktorů, které zlepšují citlivost pacientů k léčbě inhibitory EGFR TK a zlepšují výsledky léčby (nekuřáctví, Asiaté, adenokarcinom a ženské pohlaví), ve studii INTEREST byly tyto faktory spojeny s prodloužením přežití jak u pacientů léčených gefitinibem, tak docetaxelem. Zajímavé je, že v této studii se amplifikace (zmnožení kopií genu EGFR) ukázala jako prediktor účinnosti docetaxelu. Doba do progresu onemocnění byla shodná u obou skupin pacientů. Ve skupině léčených gefitinibem byla ale signifikantně vyšší kvalita života (19).

Gefitinib byl zkoušen a porovnáván v kombinaci s různými chemoterapeutickými režimy v 1. linii léčby. Studie INTACT 1 (gefitinib v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou) (a INTACT 2 (gefitinib v kombinaci s paclitaxelem a carboplatinou) neprokázaly, že by přidáním gefitinibu ke konvenční cytostatické léčbě bylo dosaženo prodloužení přežití.

Na konferenci ASCO v roce 2009 byla prezentována studie III. fáze s gefitinibem, která zkoumala účinnost gefitinibu u nepředlěčených pacientů s NSCLC. Ve studii IPASS, probíhající ve východní Asii, byli nekuřáci nebo bývalí lehčí kuřáci s adenokarcinomem léčení buď gefitinibem, nebo karboplatinou s docetaxelem. Riziko progresu onemocnění bylo výrazně nižší u pacientů léčených gefitinibem (HR: 0,74; $p < 0,001$). Nicméně

léčba chemoterapií se jevila jako úspěšnější v prvních 6 měsících a léčba gefitinibem se jevila jako úspěšnější v průběhu následujících 16 měsíců sledování. Toto bylo nejspíše ovlivněno rozdílem doby do progresu v závislosti na přítomnosti mutace EGFR. U pacientů s mutací EGFR bylo riziko progresu významně nižší (HR: 0,48; $p < 0,001$) než v celkové populaci. Přítomnost mutace genu EGFR je dle této studie prediktivním faktorem lepší odpovědi na léčbu gefitinibem než konvenční chemoterapií. Předběžné výsledky celkového přežití ukazují shodu pro gefitinib ve srovnání s chemoterapií (HR: 0,91; 95% CI: 0,76–1,10; medián 18,6 vs. 17,3 měsíce) a další sledování pokračuje. Léčba gefitinibem je také spojena s významným zlepšením kvality života (22).

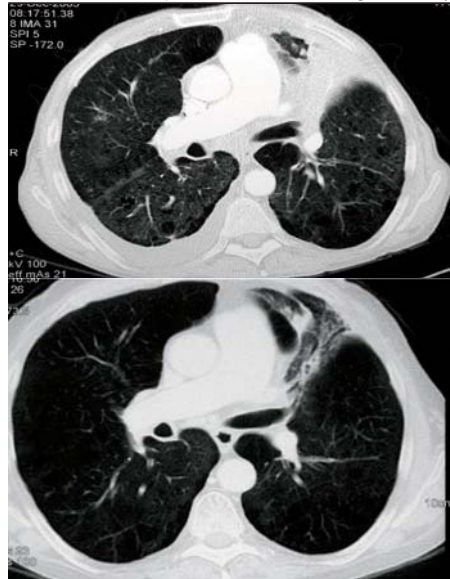
Gefitinib byl 1. 7. 2009 rozhodnutím EMEA registrován pro léčbu v první linii (po stanovení diagnózy) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomností aktivační mutace tyrosinkinázové domény EGFR (exon 18–21). Tyto mutace jsou nejčastěji detekovány v buňkách adenokarcinomu a u nekuřáků. V evropské populaci jsou přítomny asi u 10% nemocných, v asijské populaci je jejich výskyt mezi 30–60%. V České republice je gefitinib v této indikaci k dispozici od 1. 2. 2011.

Dalším selektivním inhibitorem EGFR tyrosinkinázy je **erlotinib** (Tarceva), což je chemicky [6,7-bis (2-methoxy-ethoxy)-chinazolin-4-yl] – [3-ethylfenyl] amin. Jedná se rovněž o nízkomolekulární synteticky připravený anilinochinazolinový derivát. Silně inhibuje intracelulární fosforylaci HER1/EGFR receptoru, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk. Erlotinib má rovněž výrazné antiproliferační účinky, je účinný po perorálním podání a optimální dávkování u NSCLC je 150 mg denně (23).

Účinnost a bezpečnost erlotinibu u NSCLC byla potvrzena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. V této studii byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 do skupiny, v níž byl perorálně podáván erlotinib v dávce 150 mg jednou denně, a do skupiny, v níž bylo podáváno placebo. Výstupy studie zahrnovaly celkovou dobu přežití, čas do zhoršení příznaků spojených s nádorem plic (kašel, dušnost a bolest), celkovou léčebnou odpověď, délku trvání odpovědi, dobu přežití bez známek progresu choroby a bezpečnost. Primárním konečným výstupem studie bylo celkové přežití, které bylo signifikantně delší ve skupině nemocných, jimž byl podáván erlotinib (23).

Demografické charakteristiky mezi oběma léčebnými skupinami byly dobře vyvážené. Přibližně dvě třetiny pacientů byli muži, přibližně jedna třetina pacientů měla výchozí performance status (PS) stupně 2 podle ECOG a 9 % mělo výchozí PS stupně 3. Ve skupinách léčených erlotinibem a placebem bylo 93 %, resp. 92 % všech pacientů v předchozí době léčeno platinou a 36 %, resp. 37 % všech pacientů prodělalo předchozí terapii taxanem. Medián celkové doby přežití ve skupině léčené erlotinibem byl 6,7 měsíce (95 % CI: 5,5–7,8 měsíce) a bylo dosaženo zlepšení o 42,5 % při srovnání se 4,7 měsíce (95 % CI: 4,1–6,3 měsíce) ve skupině, v níž bylo podáváno placebo. Dosažený poměr rizik (HR) úmrtí ve skupině léčené erlotinibem ve vztahu ke skupině, již bylo podáváno placebo, byl 0,73 (95 % CI: 0,60–0,87) ($p = 0,001$). Procentuální zastoupení pacientů s dobou přežití 12 měsíců bylo ve skupině léčené erlotinibem 31,2 % a ve skupině, již bylo podáváno placebo, 21,5 %. U většiny pacientů byl pozorován prospěšný vliv léčby erlotinibem na dobu přežití. Na základě hodnot stratifikačních faktorů HER1/EGFR byly sestaveny podskupiny pacientů podle předchozí aplikace taxanů, kouření v minulosti, pohlaví, věku, histologických nálezů, předchozího úbytku hmotnosti, časového období mezi počáteční diagnózou a randomizací a podle geografické lokalizace. Téměř všechny hodnoty poměru rizik (HR) ve skupinách léčených erlotinibem byly v porovnání s placebem menší než 1,0, což svědčí o prospěšném účinku léčby na dobu přežití. Dalšími subanalýzami skupin nemocných s určitými charakteristikami bylo prokázáno, že z léčby erlotinibem měly prospěch všechny léčené skupiny (23).

Obrázek 1. Nahoře CT nález po měsíci terapie erlotinibem, dole před nasazením biologické léčby



Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených erlotinibem byly vyrážka (75 %) a průjem (54 %). Stupeň závažnosti byl u většiny těchto nežádoucích účinků 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9 %, resp. 6 % pacientů léčených erlotinibem a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1 % nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést u 6 %, resp. 1 % pacientů. Ve studii BR.21 byl zjištěn medián časového období do výskytu vyrážky 8 dní a medián časového období do výskytu průjmu 12 dní. Případy intersticiálního plicního postižení, včetně fatálních případů, byly ojediněle popsány u pacientů užívajících erlotinib v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu a i dalších solidních nádorů (23).

Na 45. konferenci ASCO byla prezentována multicentrická studie SATURN, v níž se podařilo prokázat významné zlepšení přežívání bez progresu při podávání erlotinibu jako udržovací léčby první linie u neprokročilého nemalobuněčného karcinomu plic. Erlotinib byl v této studii podáván bezprostředně po minimálně čtyřech cyklech chemoterapie na bázi platiny a byl porovnáván s placebem (26).

V České republice je erlotinib schválen pro druhou a třetí linii terapie NSCLC a výsledky léčby v České republice jsou zcela srovnatelné s výsledky léčby v klinických studiích.

Obrázek 1 dokumentuje regresi NSCLC po léčbě erlotinibem nádoru na CT skenech.

Receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR) a možnosti jeho ovlivnění

Angiogeneze hraje významnou úlohu v řadě stadií růstu a progresu všech typů solidních nádorů. Nádory nejsou schopny růstu nad velikost 1–2 mm bez tvorby vlastních cév. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) podporuje angiogenezi, která představuje kritický proces pro progresi nádorového onemocnění. VEGF je klíčovým mediátorem angiogeneze, stimuluje růst endotelií. Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) se váže na receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR), tím dochází k jeho aktivaci a aktivování kaskády, jejímž výsledkem je novotvorba cév. Receptor VEGFR se nachází na povrchu téměř u 80 % buněk NSCLC. Expres vysokých hladin VEGF je spojena se špatnou prognózou NSCLC (27).

VEGFR blokuje **bevacizumab** (Avastin). Jedná se o humanizovanou monoklonální rekombinantní protilátku proti VEGFR.

Klinickou studií II. fáze bylo potvrzeno, že přidání bevacizumabu ke konvenční chemoterapii (karboplatina + paklitaxel) vedlo ke zvýšení odpovědi o 10 % a k prodloužení času do progresu o 3 měsíce. Medián času do progresu onemocnění byl ve skupině, která byla léčena pouze konvenční chemoterapií, 4,5 měsíce a ve skupině, kde byl ke konvenční chemoterapii přidán bevacizumab, 7,5 měsíce. Rozbor nežádoucích účinků konvenční chemoterapie společně s bevacizumabem vedl k definování nemocných s vysokým rizikem pro tuto léčbu. Jako rizikové pacienti pro léčbu bevacizumabem byli označeni nemocní s epidermoidním NSCLC a pacienti s poruchou koagulace, u kterých bylo velké riziko krvácení z dýchacích cest (28).

Klinická studie III. fáze E4599, do které bylo zařazeno 878 nemocných s NSCLC klinického stadia IIb a IV, potvrdila, že přidání bevacizumabu ke konvenční chemoterapii prodlužuje medián přežití. Ve skupině nemocných léčených kombinací paclitaxel + karboplatina byl 10,2 měsíce a ve skupině léčených kombinací paclitaxel + karboplatina + bevacizumab 12,5 měsíce. Roční přežití bylo 51,9 % ve skupině s bevacizumabem a 43,7 měsíce ve skupině pouze s konvenční chemoterapií (29).

Další studie III. fáze, AVAIL (Avastin in Lung), porovnávala účinnost kombinované konvenční chemoterapie cisplatina + gemcitabin se stejnou léčbou, ale s přidáním bevacizumabu, který byl podáván do progresu. Do studie byli zařazeni pacienti stadia IIb s metastatickým postižením supraklavikulárních lymfatických uzlin nebo maligním pleurálním či perikardiálním výpotkem nebo stadia IV nebo s recidivujícím nedlaždicobuněčným NSCLC. Vylučovací kritéria zahrnovala smíšené nemalobuněčné – malobuněčné tumory nebo smíšené adenoskvamózní karcinomy s predominantní dlaždicobuněčnou komponentou, anamnézou hemoptýzy stupně 2 a výše (více než polovina čajové lžičky jasně červené krve v průběhu jedné epizody), metastázy do CNS, anamnézu trombofilního stavu nebo hemoragické diatézy, antikoagulační terapii v době nádoru (v průběhu studie byla umožněna plná antikoagulace pro léčbu žilní trombózy), současné a nedávné užívání aspirinu (> 325 mg/den), klinicky závažné kardiovaskulární onemocnění, nekontrolovanou hypertenzi, nehojící se rány, ulcerace nebo fraktury, paliativní radioterapii kostních metastáz mimo hrudník v průběhu dvou týdnů před zahájením léčby, chirurgický výkon v průběhu čtyř týdnů před zahájením léčby. Ze studie byli rovněž vyloučeni pacienti, jejichž nádory těsně sousedily nebo invadovaly do

velkých cév. Po randomizaci byli pacienti léčeni chemoterapií gemcitabin + cisplatina v kombinaci s bevacizumabem (7,5 nebo 15 mg/kg) či placebem. Stratifikační faktory zahrnovaly region, stadium (IIIb, IV nebo recidiva), výkonnostní status podle ECOG (0 nebo 1) a pohlaví. Chemoterapie byla opakována každé tři týdny v celkovém počtu až šesti cyklů za předpokladu, že se neobjevily známky progresu onemocnění nebo nedošlo k projevům neakceptovatelné toxicity terapie. Zaslepená léčba, tj. placebo nebo bevacizumab, byla podávána intravenózně současně s chemoterapií každé tři týdny, vždy první den chemoterapeutického cyklu. Do skupiny léčené chemoterapií a placebem bylo přiřazeno 347 pacientů a do skupiny chemoterapie + nízká dávka (7,5 mg/kg) bevacizumabu a 351 nemocných do skupiny s chemoterapií a vysokou dávkou (15 mg/kg) bevacizumabu. Přežití bez známek progresu onemocnění, tj. primární cíl studie, bylo v obou skupinách s bevacizumabem v porovnání s placebem signifikantně delší. Poměr rizika (HR) pro PFS byl ve skupině s nízkou dávkou bevacizumabu proti placebo 0,75 ($p = 0,003$; střední délka PFS 6,7 vs 6,1 měsíce, v uvedeném pořadí) a ve skupině s vysokou dávkou bevacizumabu 0,82 ($p = 0,03$; střední délka PFS 6,5 vs 6,1 měsíce). V porovnání s placebem byla rovněž v obou větvích s bevacizumabem pozorována výrazně vyšší míra objektivní léčebné odpovědi 20,1 %, ve větvi s nízkou dávkou bevacizumabu 34,1 % ($p < 0,0001$) a ve větvi s vysokou dávkou bevacizumabu 30,4 % ($p = 0,0023$). Střední délka trvání léčebné odpovědi byla v placebové skupině 4,7 měsíce, ve skupině s nízkou dávkou bevacizumabu 6,1 měsíce a ve větvi s vysokou dávkou bevacizumabu 6,1 měsíce. Nežádoucí účinky, které se častěji vyskytovaly ve větvích s bevacizumabem, zahrnovaly neutropenii, astenii, zvracení, hypertenzi, proteinurii a krvácení. Většina nežádoucích účinků byla stupně jedna nebo dva, nebyla pozorována zvýšená incidence arteriálních ani žilních tromboembolických příhod nebo perforací gastrointestinálního traktu. Ve větvích s bevacizumabem byl zaznamenán zvýšený výskyt závažného plicního krvácení včetně sedmi fatálních příhod (30).

Na základě výsledků výše uvedených studií byl bevacizumab 24. srpna 2007 v Evropské unii registrován pro léčbu NSCLC. Bevacizumab přidán k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk.

Ve studii fáze IV (SAIL) byl bevacizumab kombinován s dvojkombinací standardní chemoterapie dle volby řešitele. Bylo zařazeno více než 2000 pacientů a byla prokázána bezpečnost této léčby. Předběžná data ukazovala přežití bez progresu 7,8 měsíce a celkové přežití 15,3 měsíce (31).

Závěr

Na rozdíl od konvenční chemoterapie biologická léčba ovlivňuje konkrétní cílovou strukturu nádorové buňky. V České republice je registrován pro léčbu NSCLC erlotinib, a to pro 2. a 3. linii léčby u nemocných s dobrým stavem výkonnosti, kteří jsou schopni absolvovat léčbu ambulantní. Dále je v České republice registrován pro léčbu v první linii gefitinib, jehož podání je vázáno na průkaz aktivačních mutací genu EGFR. Dalším lékem, který je registrován v České republice pro léčbu NSCLC, je bevacizumab pro léčbu nemocných s neskvamózním NSCLC společně s konvenční chemoterapií v první linii léčby. Nadále intenzivně probíhají klinické studie s dalšími preparáty biologické léčby, které působí na více receptorů.

Literatura

1. <http://www.svod.cz>
2. Ginsberg RJ. Lung Cancer. London, BC Decker Hamilton, 2002: 175.
3. Marel M, Skácel Z, Špásový I, et al. Diagnostika a léčba nemocných s plicním karcinomem na oddělení TRN ve FN Motol v letech 1998–2003. Stud Pneumol Phtiseol 2004; 64: 289–294.
4. Martins SJ, Pereira JR. Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol 1999; 22: 453–457.
5. Sirohi B, Ashley S, Bortin A, et al. Early Response to Platinum – Based First – Line Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer May Predict Survival. J Thorac Oncol 2007; 2: 735–740.
6. Molina JR, Dusi AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. Chest 2006; 130: 1211–1219.
7. Dy GK, Adjei AA. Novel Targets for Lung Cancer Therapy: Part II. J Clin Oncol.
8. Levitzki A. EGF receptor as a therapeutic target. Lung Cancer 2003; 41: S9–S14.
9. Mendelsohn J. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor for Cancer Therapy. Journal of Clinical Oncology 2002; 20 (suppl 15): 1–13.
10. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/cetuximab-NSCLC0608>
11. Jonson DH. Gefitinib (Iressa) trials in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41: S23–S28.
12. Baselga J, Kris M, Yano S, et al. Phase II trial (IDEAL a and IDEAL 2) of ZD1839 („IRESSA“) in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer patients. ESMO, Nice, France, October 18–22, 2002.
13. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. A 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.
14. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. JAMA 2003; 290: 2149–2158.

15. Pešek M, Skříčková J, Kolek V, et al. Výsledky klinického hodnocení účinnosti a toxicity gefitinibu v rámci programu časného přístupu u nemalobuněčného karcinomu plic v České republice. Studia Pneumologica et Phtiseologica. 2009, 69(2): 61–68.
16. Pešek M, Teřl M, Krákorová G. Gefitinib – zkušenosti s biologicky cílenou terapií nemalobuněčného karcinomu plic. Stud Pneumol Phtiseol 2004; 64: 117–122.
17. Thatcher N, Chang A, Parikh P, 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; 366: 1527–1537.
18. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129–2139.
19. Kim ES, Hirsch V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: a randomised Phase III trial (INTEREST). Lancet 2008; 372: 1809–1818.
20. 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.
21. 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.
22. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New England Journal of Medicine 2009; 361(10): 947–957.
23. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123–132.
24. Skříčková J, Pešek M, Zatloukal P, et al. Klinický registr TAR-CEVA. Klin Okol 2010; 23(5): 361–363.
25. Tomišková M, Skříčková J, Šticha M. Klinické zkušenosti s léčbou erlotinibem u nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic. Onkologie 2010; 4: 270–276.
26. Cappuzzo F, Stelmakh T, Cicenias S, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet Oncology 2009, 11: 521–529.
27. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: Therapeutic implications. Semin Oncol 2002; 29: 10–14.
28. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542–2550.
29. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, 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; 27(14): 2415.
30. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542–2550.
31. Laskin J, Crino L, Tsai C, et al. MO19390 (SAIL): first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)-outcome by chemotherapy regimen [abstract C2.5]. J Thorac Oncol 2009; 4(Suppl 1): S359.

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2011
Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2011

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jskric@fnbrno.cz

