

Išplėstinės lokaliai pažengusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės skiriant bevacizumabą

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ

Plaučių vėžys išlieka dominuojančia mirties priežastimi visame pasaulyje, o pagal paplitimą nusileidžia tik melanocitinei odos karcinomai [1]. Nepaisant didelės pažangos, gydant ankstyvą plaučių vėžio stadijas, pažengusios ligos atvejais išgyvenamumas tebėra žemas. Viena plačiausiai išnagrinėtų palaikomojo antinavikinio gydymo sričių yra nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), sudarantis apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų [2]. Ilgus metus atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose buvo analizuojamas esamų chemoterapinių preparatų, įvairių jų schemų veiksmingumas, saugumas, iki prasidėjo nauja vėžio gydymo era: biologinė terapija, pasižyminti išties gerais gydymo rezultatais, retesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis. Nepaisant akivaizdaus progreso plaučių vėžio gydyme, lokaliai pažengusios arba metastazavusios ligos baigtys nedžiugina. Daugėja duomenų, kad vien indukcinis gydymas nepakankamas. Todėl auga susidomėjimas palaikomuoju tęstiniu priešnavikiniu gydymu. Esant indikacijoms, toks gydymas gali duoti geresnių gydymo rezultatų – ilgesnį bendrąjį ir be ligos progresavimo išgyvenamumą. Atsižvelgiant į onkologinių ligų patogenezę, didesnę įtaką naviko augimui ir vystymuisi turi angiogenezė, todėl, skiriant priešnavikinį gydymą, svarbu į gydymo schemą įtraukti angiogenezę inhibuojamuosius vaistus. Bevacizumabas yra rekombinantinis, žmogaus monokloninis antikūnas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), vaidinantį esminį vaidmenį naviko angiogenezės procese bei pasižymintis gerais plaučių vėžio gydymo rezultatais, skiriamas progresavusiam, metastazavusiam arba atsinaujinančiam NSLPV, kartu skiriant chemoterapiją platinos pagrindu [3, 4].

BEVACIZUMABAS PIRMOS EILĖS NSLPV GYDYMUI

Atlikta metaanalizė [5] parodė, kad standartinis pažengusio NSLPV pirmos eilės chemoterapinis gydymas platinos pagrindu [6] teikia ribotą klinikinę naudą [7–10]. Veiksmingesnis, mažiau toksiškas gydymas orientuotas į naviko angiogenezės slopinimą. Pastarosios valdymas labai svarbus siekiant pristabdyti ligos progresavimą [4].

Remiantis Lietuvoje galiojančiomis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [11], Europos medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) rekomendacijomis [12], monokloninis antikūnas bevacizumabas derinyje su chemoterapija platinos pagrindu skiriamas pirmos eilės neplokščiųjų NSLPV gydyti, nesant nustatytos aktyvuojančios endotelio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos (jei nėra kontraindikacijų; atitinka IA įrodymų lygmenį) [13–20]. Pagal ESMO pirmos eilės NSLPV kompleksiniam gydymui su bevacizumabu rekomenduojamos trys gydymo schemas: 1) bevacizumabas + karboplatina + paklitakselis; 2) bevacizumabas + karboplatina + pemetreksedas; 3) bevacizumabas + cisplatina + pemetreksedas [1, 12].

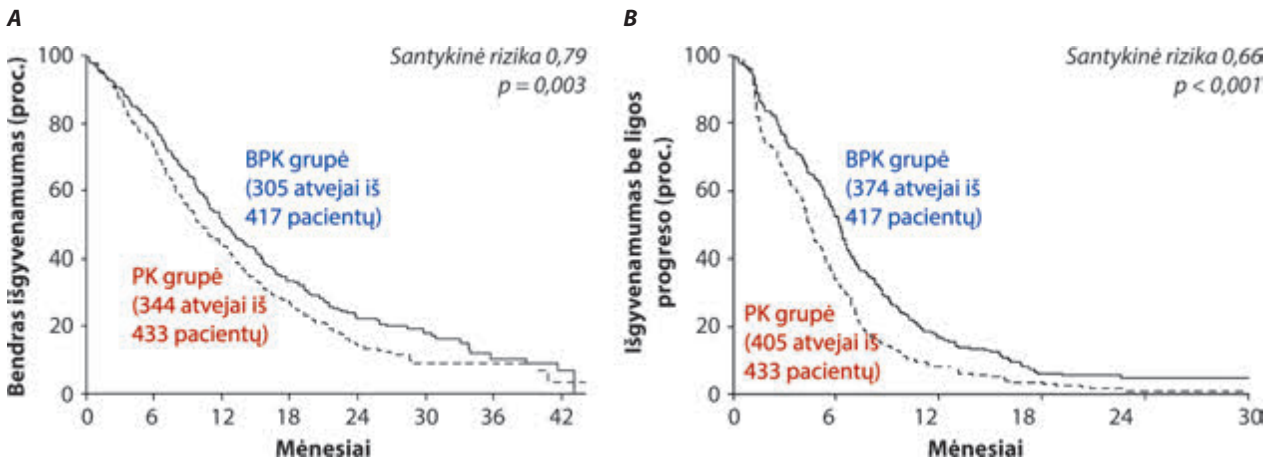
Bevacizumabo veiksmingumas, sergant NSLPV, įrodytas klinikiniais tyrimais.

Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) iniciatyva 2001–2004 m. atliktas atsitiktinių imčių tyrimas ECOG4599, kuriame dalyvavo 878 pacientai, sergantys atsinaujinusi arba pažengusiu NSLPV (IIIb arba IV stadijos). Tiriamieji gydyti chemoterapija paklitakseliu + karboplatina (PK) (n=444) arba paklitakseliu + karboplatina + bevacizumabu (PKB) (n=434) [13]. Chemoterapiniai vaistai skirti kas tris savaites, šešis ciklus, bevacizumabas – kas tris savaites iki įrodyto ligos progreso arba toksinio vaisto poveikio. Pagrindinė vertinamoji baigtis – bendrasis išgyvenamumas. Išgyvenamumo mediana paklitakselio, karboplatinės ir bevacizumabo grupėje siekė 12,3 mėn. palyginus su 10,3 mėn. neskiriant papildomai bevacizumabo (mirties santykinė rizika (SR) 0,79; p = 0,003) [4] (1 pav.). Išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana buvo atitinkamai 6,2 ir 4,5 mėn. (ligos progresavimo SR 0,66; P < 0,001) (1 pav.), atsakas į gydymą – 35 proc. ir 15 proc. (p < 0,001) [13].

NSLPV turi keletą histologiškai skirtingų plaučių vėžio formų. Dažniausiai nustatomos formos: adenokarcinoma, plokščių ir didelių ląstelių adenokarcinoma [2].

Siekiant nustatyti, kuriai morfologinei NSLPV formai bevacizumabas veiksmingiausias, atlikta retros-

Farmakoterapija



BPK – bevacizumabas + paklitakselis + kaboplatina; PK – paklitakselis + kaboplatina.

1 pav. Kaplan-Mejerio kreivės: A – bendrojo išgyvenamumo; B – išgyvenamumo be ligos progresavimo [13]

pektyvinė aukščiau aprašyto tyrimo [13] analizė [17], kuria siekta palyginti išgyvenamumą, saugumo profilių gydant minėtu vaistų deriniu histologiškai skirtingas plaučių vėžio formas. Tikslinė tiriamųjų grupė buvo gydoma paklitakseliu, karboplatina ir bevacizumabu; kontrolinė grupė – paklitakseliu bei karboplatina, tačiau be bevacizumabo. Vidutinio išgyvenamumo mediana grupėse siekė atitinkamai 10,3 ir 12,3 mėn. (SR BPK grupėje 0,80, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,69–0,93). 68,8 proc. tiriamųjų histologiškai buvo nustatyta adenokarcinoma, 18,9 proc. – nepatikslinkta histologinė forma, 5,5 proc. – nediferencijuota didelių ląstelių; 2,6 proc. – bronchoalveolinė karcinoma ir 3,9 proc. – kita histologinė forma. Kitų specifinių histologinių plaučių karcinomos potipių imtys buvo per mažos tikslesniems palyginimams atlikti. Vertinant gydymo saugumo profilių pagal histologinę formą, jis atitiko bendrąjį saugumo profilį, dažnesnių nepageidaujamų reiškinių tendencija neišryškėjo. Apibendrinus atlikto tyrimo rezultatus, išvadoje pateikiama, kad prie PK pridėjus bevacizumabą gydant anksčiau negydytus kitais antinavikiniais vaistais NSLPV sergančius pacientus, pastebėtas kliniškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo prailgėjimas [15].

Nėra visuotinai pripažintų NSLPV gydymo standartų. Bene labiausiai Europoje paplitusi chemoterapinio gydymo schema dėl jos įrodyto veiksmingumo ir saugumo yra cisplatina ir gemcitabinas [1, 21]. Bevacizumabo, kaip veiksmingo ir saugaus pirmos eilės priešnavikinio vaisto skyrimo tikslingumas sergantiesiems neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu įrodytas dviejų atsitiktinių imčių III fazės tyrimuose – ECOG4599 (aprašytas aukščiau) ir AVAiL [13, 14].

AVAiL [14] tyrimo metu pastebėta, kad bevacizumabo pridėjimas prie cisplatinos ir gemcitabino derinio žymiai prailgino išgyvenamumą be ligos progresavimo (palyginus su placebo+cisplatina+gemcitabinu), nors ženklensio bendro išgyvenamumo skirtumo

tarp tiriamųjų grupių nerasta [8, 22]. Tiriamiesiems (n=1043) buvo skirtas indukcinis gydymas cisplatina 80 mg/m² ir gemcitabinu 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto iki šešių chemoterapijos ciklų plius bevacizumabas 7,5 mg/kg kūno svorio (n = 345), bevacizumabas 15 mg/kg (n = 351) arba placebo (n = 347) kas tris savaites iki ligos progresavimo. Pirminė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo, antrinė – bendrasis išgyvenamumas. Reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo pastebėtas derinant chemoterapinį gydymą cisplatina ir gemcitabinu su bevacizumabu nei papildomai skiriant placebo (SR 0,75; 95 proc. PI: 0,64–0,87, P = 0,0003 gydytiems 7,5 mg/kg kūno svorio bevacizumabo doze ir 0,85 (0,73–1,00), p = 0,0456, gydytiems 15 mg/kg kūno svorio bevacizumabo doze) (2 pav.). Bendrasis išgyvenamumas visose gydymo grupėse buvo ilgesnis nei 13 mėn.

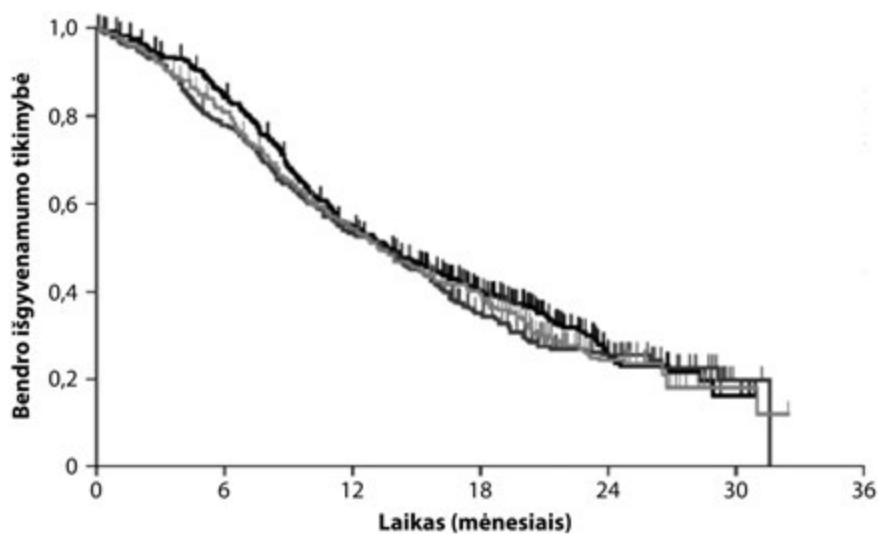
BEVACIZUMABAS – PALAIKOMAJAM TĘSTINIAM PAŽENGUSIO NESMULKIJJŲ LĄSTELIŲ PLAUCIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Jei po pirmos eilės neplokščiųjų ląstelių NSLPV gydymo nustatomas atsakas arba stabili liga, galimi du variantai: 1) tęstinis palaikomasis (angl. *continuation-maintenance*) arba keistinis palaikomasis (angl. *switch maintenance*) antinavikinis gydymas arba 2) stebėseną ir antros eilės gydymas nustačius NSLPV progresavimą [12]. Palaikomasis antinavikinis gydymas atitolina ligos progresavimą ir prailgina plaučių vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmę. Tęstiniam palaikomajam neplokščiųjų NSLPV antinavikiniam gydymui rekomenduojamas bevacizumabas arba pemetreksedas; keistiniui palaikomajam – pemetreksedas arba erlotinibas. Palaikomajam NSLPV gydymui vaisto pasirinkimas priklauso nuo indukcinio gydymo schemos [28], atsako į pirmos eilės chemoterapiją ir liekamųjų jos toksiškumo reiškinių, histologinio tipo, paciento

Farmakoterapija

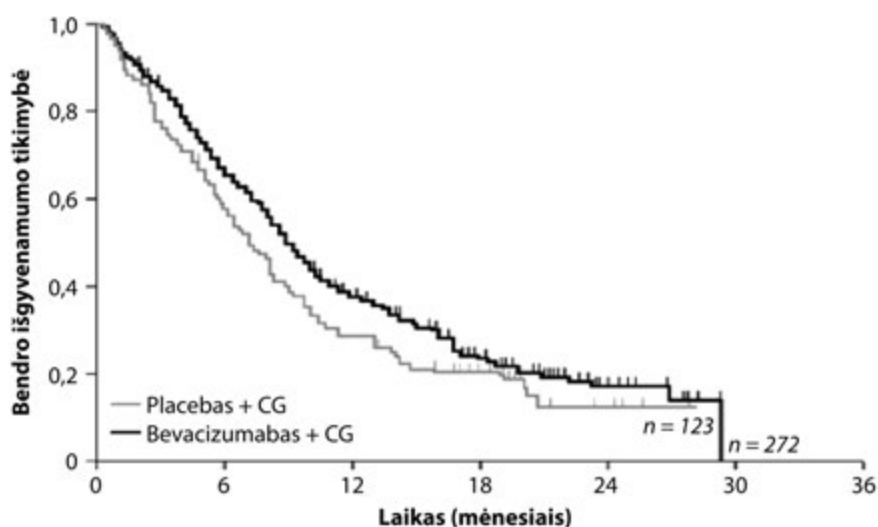
A

	Placebas + CG	Bevacizumabas 7,5 mg/kg + CG	Bevacizumabas 15 mg/kg + CG
ITT grupė	n = 347	n = 345	n = 351
Mirčių kiekis	240	233	242
Vidutinis laikas mėnesiais iki įvykio (95 proc. PI)	13,1 (11,8–15,2)	13,6 (11,8–15,8)	13,4 (11,1–15,1)
p reikšmė		0,42	0,761
RS lyginant su placebo (95 proc. PI)		0,93 (0,78–1,11)	1,03 (0,86–1,23)
PP grupė	n = 271	n = 307	n = 285
Mirčių kiekis	202	207	194
Vidutinis laikas mėnesiais iki įvykio (95 proc. PI)	13,7(12,2–16,2)	14,1(12,3–16,9)	14,5 (13,3–116,3)
p reikšmė		0,553	0,75
RS lyginant su placebo (95 proc. PI)		0,94 (0,78–1,14)	0,97 (0,80–1,18)



Rizikos pacientai							
— Placebas+CG	347	272	182	100	36	3	0
— Bevacizumabas 7,5 mg/kg + CG	345	286	182	107	34	3	0
— Bevacizumabas 15 mg/kg + CG	351	264	177	92	33	2	0

B



CG – cisplatina + gemcitabinas; PI – pasikliautinis intervalas; SR – santykinė rizika; PP – pagal protokolą; ITT (angl. *intent-to-treat*) – pacientai, priskirti tam tikrai gydymo grupei nuo tyrimo pradžios.

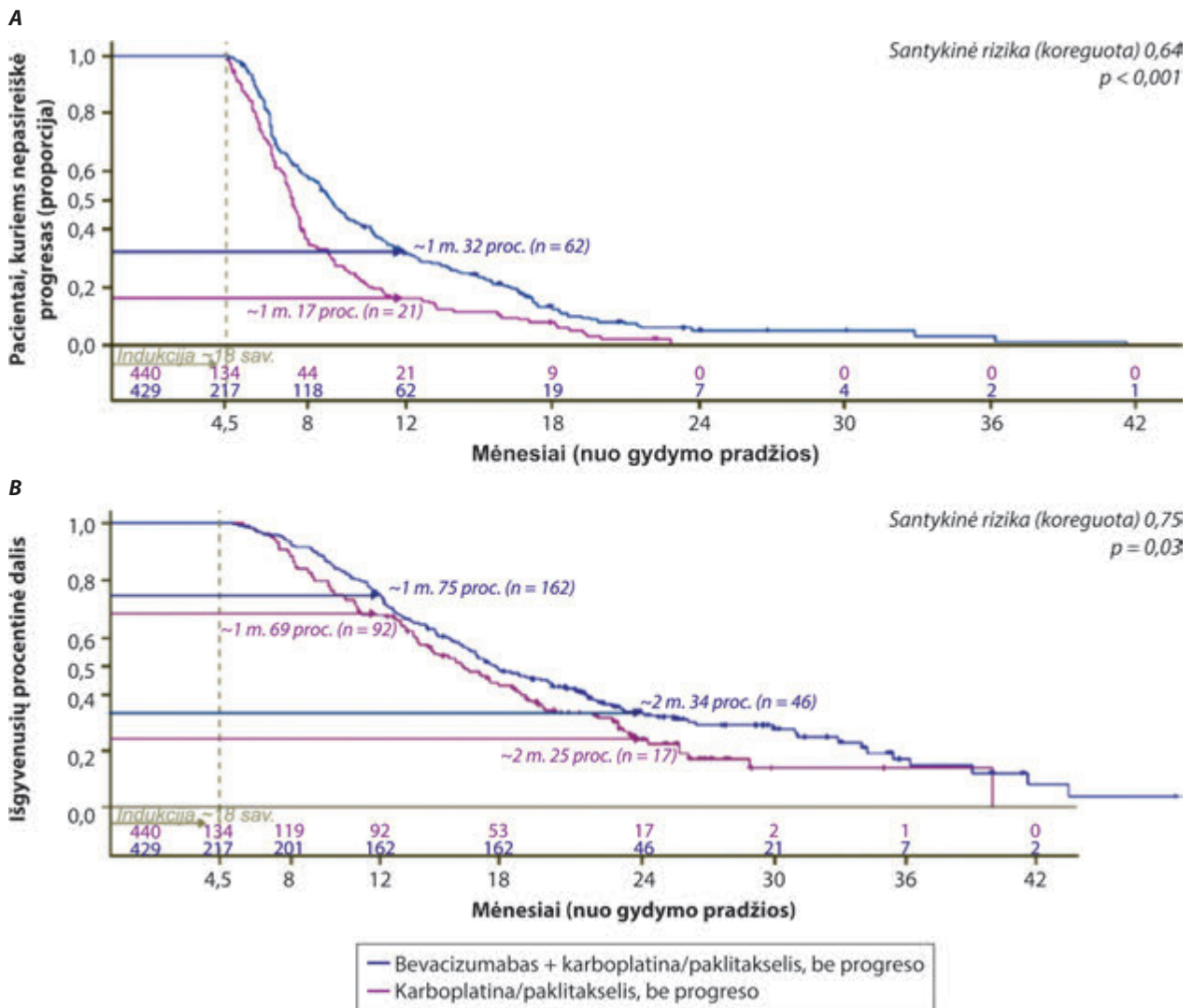
2 pav. Bendrąjį išgyvenamumą ITT grupėje atspindinčios Kaplan-Meier kreivės (lyginant su placebo (lyginant su PP populiacija), kai buvo paskirtas gydymas po tyrimo (angl. *Post-study therapy*) (A); bevacizumabo skirtingomis dozėmis gydytų tiriamųjų pogrupis, kuriems nebuvo skirtas gydymas po tyrimo (B)

funkcinės būklės, gretutinių ligų, kraujo atkosėjimo anamnezės, galimo kraujavimo iš plaučių rizikos bei pačio paciento pasirinkimo [11, 22].

ECOG iniciatyva atliktas 4599 tyrimas parodė reikšmingą išgyvenamumo naudą, iki tol negydytiems pacientams ir sergantiems lokaliai pažengusiu, metastazavusiu arba pasikartojusiu NSLPV, gydant karboplatinos, paklitakselio ir bevacizumabo deriniu, lyginant vien su karboplatinos ir paklitakselio deriniu. Tokių rezultatų pasiekta skiriant bevacizumabą palaikomajam antinavikiniam gydymui iki ligos progresavimo. Kadangi turimi duomenys apie bevacizumabo monoterapiją palaikomajam NSLPV gydyti yra riboti, atlikta retrospektyvioji ECOG 4599 tyrimo duomenų analizė, vertinant bevacizumabo palaikomojo gydymo saugumo ir veiksmingumo rezultatus pacientams po indukcinio gydymo.

Analizuoti karboplatina + paklitakselio ir karboplatina + paklitakselio + bevacizumabu palaikomajam

tęstiniam gydymui gydytų ir be ligos progresavimo išgyvenusių šešis indukcinio gydymo kursus + 21 dieną po jo (su (ar be) palaikomoju tęstiniu antinavikinio gydymu bevacizumabu) asmenų duomenys. Be ligos progresavimo po skirto pirmos eilės NSLPV gydymo karboplatina, paklitakseliu ir bevacizumabu išgyveno ir atitiko kriterijus toliau po šešių kursų indukcinio gydymo tęsti palaikomąją antinavikinę terapiją bevacizumabu 217 pacientų (51 proc.) palyginus su 134 pacientais (30 proc.), kuriems buvo skiriama tik karboplatina ir paklitakselis. Po indukcinio gydymo be ligos progresavimo reikšmingai ilgiau išgyveno pacientai, kuriems buvo skiriamas palaikomasis tęstinis gydymas bevacizumabu (atitinkamai – 4,4 ir 2,8 mėn.; SR 0,64; $p < 0,001$). Bendrasis vienerių metų išgyvenamumas siekė 75 proc. skiriant palaikomąją antinavikinę terapiją bevacizumabu, lyginant su 69 proc. jos negavus; bendrasis dviejų metų išgyvenamumas – 34 ir 25 proc. Bendrojo išgyvenamumo po



3 pav. Kaplan-Meier'io kreivės, apibrėžiančios: A – poindukcinį išgyvenamumą be ligos progresu; B – bendrą išgyvenamumą. Rodyklės rodo pacientų, išgyvenusių vienerius ir dvejus metus nuo nesmulkių ląstelių plaučių vėžio indukcinio gydymo pradžios (indukcija+ poindukcinis laikotarpis) [22]

Farmakoterapija

indukcinio gydymo mediana buvo reikšmingai ilgesnė gydytų palaikomąja bevacizumabo terapija nei be jos (12,8 lyginant su 11,4 mėn.; SR 0,75; $p = 0,030$). Vertinant pilną arba dalinį atsaką po indukcinio gydymo pasiekusių pacientų pogrupį, bendrojo išgyvenamumo RS grupėse su (ir be) palaikomuoju gydymu bevacizumabu buvo atitinkamai – 0,59 (95 proc. PI: 0,41–0,84) ir 0,78 (95 proc. PI: 0,53–1,14) (3 pav.). Gaunantiems palaikomąjį antinavikinį gydymą bevacizumabu hematologinės 3–4^o komplikacijos pasireiškė mažiau nei 1 proc. gydytų asmenų, nefiksuota 3–4^o pykinimo, vėmimo arba viduriavimo atvejų ir jokių 5^o toksinio poveikio komplikacijų. Remiantis analizės rezultatais, išgyvenamumas, esant geram skiriamo gydymo saugumo profiliui, buvo reikšmingai ilgesnis skiriant bevacizumabą derinyje su karboplatina ir paklitakseliu indukciniam gydymui toliau tęsiant palaikomąjį antinavikinį gydymą tik bevacizumabu nei vien skiriant indukcinį gydymą karboplatina ir paklitakseliu (be bevacizumabo nei indukciniam, nei palaikomajam tęstiniam gydymui) [22].

Dar vienas tyrimas, kurio metu vertintas bevacizumabo saugumas ir veiksmingumas su (be) pemetreksedu gydant neplokščiųjų NSLPV, buvo atsitiktinių imčių III fazės AVAPERL klinikinis tyrimas [24].

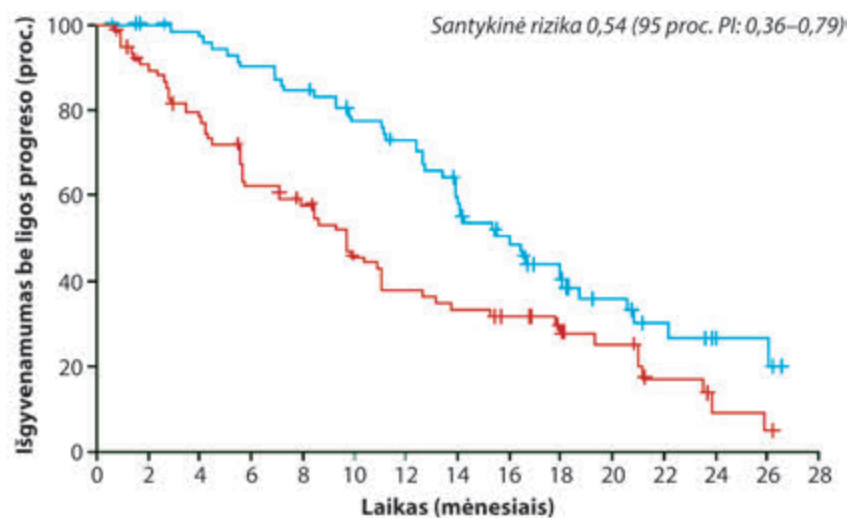
Pacientams, sergantiems pažengusiu neplokščiųjų NSLPV, pirmos eilės gydymui buvo skiriamas bevacizumabas (7,5 mg/kg), cisplatina (75 mg/m²), ir pemetreksedas (500 mg/m²) kas tris savaites, keturis ciklus. Pacientai, kuriems liga neprogresavo, buvo

įtraukti į palaikomojo gydymo grupę ir jiems buvo skiriamas bevacizumabas (7,5 mg/kg) arba bevacizumabas ir pemetreksedas (500 mg/m²) kas tris savaites iki ligos progreso arba iki tiriamųjų dalyvavimo tyrime sutikimo nutraukimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progreso.

Tyrimo metu 376 pacientams buvo skirtas indukcinis gydymas. Liga kontroliuojama 71,9 proc., 253 tiriamiesiems buvo skiriamas palaikomasis gydymas: atsitiktine tvarka bevacizumabas ($n = 125$) arba bevacizumabas ir pemetreksedas ($n = 128$).

Tiriamieji stebėti 14,8 mėn. (mediana), nustatytas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo bevacizumabo ir pemetreksedo grupėje palyginus vien bevacizumabo, skaičiuojant nuo randomizacijos vizito (atitinkamai – 7,4 ir 3,7 mėn., šansų santykis (ŠS) 0,57; 95 proc. PI 0,44–0,75); $P < 0,0001$]. Bendrasis išgyvenamumas apskaičiuotas 58 proc. visų pacientų ir buvo ilgesnis bevacizumabo-pemetreksedo grupėje lyginant vien su bevacizumabu (atitinkamai – 17,1, palyginus su 13,2 mėn., SR 0,87; 95 proc. PI 0,63–1,21; $P = 0,29$). Antros eilės gydymas skirtas 77 proc. pacientų, gydytų bevacizumabu, ir 70 proc. bevacizumabo ir pemetreksedo deriniu.

Apibendrinus tyrimo rezultatus, remiantis pateikiama išvada, įvertinus visus bevacizumabo-pemetreksedo grupėje gydytus pacientus (specialiai neatrinkus), bendrasis išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė gydant pemetreksedu ir bevacizumabu, lyginant vien su bevacizumabu [23].



Rizikos pacientai															
— Erlotinibo ir bevacizumabo grupė (mediana 16 mėn. [95 proc. PI 13,9–18,1]; 46 įvykiai)	75	72	69	64	60	53	49	38	30	20	13	8	4	4	0
— Monoterapija erlotinibu (mediana 9,7 mėn. [95 proc. PI 5,7–11,1]; 57 įvykiai)	77	66	57	44	39	29	24	21	18	12	10	5	2	1	0

4 pav. Išgyvenamumas iki ligos progresavimo [24]

Europos Komisijos patvirtintas ir bevacizumabo skyrimas kartu su TKI erlotinibu pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu arba atsinaujinančiam neplokščialąstelinio NSLPV gydymui, kai randama EGFR aktyvuojančių mutacijų. Atliktas II fazės atsitiktinių imčių tyrimas JO25567, kurio tikslas – įvertinti pirmaeilio gydymo vaistinių preparatų bevacizumabo ir erlotinibo deriniu saugumą ir veiksmingumą gydant neplokščių NSLPV bei palyginti jį su gydymu skiriant tik erlotinibą, kai nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų IIIB/IV stadijos arba pasikartojusiu neplokščiųjų ląstelių NSLPV sergančiųjų ir aktyvuojančių EGFR mutaciją turinčių asmenų populiacijoje. Tyrime dalyvavo geros funkcinės būklės (pagal ECOG 0–1 balų), prieš tai chemoterapija negydyti ir sergantys pažengusiu NSLPV asmenys. Tyrimo metu skirta erlotinibo 150 mg/d. plius bevacizumabo 15 mg/kg, kas tris savaites arba erlotinibo 150 mg/d. monoterapija. Gydyti iki ligos progreso arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo. Tiriamieji (n=154 pacientai) atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes; vienai jų skirtas gydymas erlotinibu ir bevacizumabu, kitai – tik erlotinibu. Tyrimo rezultatai parodė, kad bevacizumabo ir erlotinibo deriniu gydytų pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (pirminis tyrimo tikslas) buvo 6,3 mėn. ilgesnė palyginus su pacientais, gydytais tik erlotinibu. Tai atitinka statistiškai reikšmingą 46 proc. sumažėjusią ligos progresavimo arba mirties santykinę riziką (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana: 16 mėn., palyginus su 9,7 mėn.; SR 0,54, 95 proc. PI 0,36–0,79; *log-rank* testas, $p = 0,0015$) [23]. Naujų klinikinių požiūriu reikšmingų nepageidaujamų poveikių neužregistruota, o toksinis poveikis buvo valdomas. Erlotinibo ir bevacizumabo grupėje konstatuotas geresnis atsakas į gydymą (4 pav.).

APIBENDRINIMAS

NSLPV yra dažniausias plaučių vėžio tipas ir pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis Europoje bei visame pasaulyje. Iš visų onkologinių ligų plaučių vėžys daro didžiausią ekonominę ir socialinę įtaką, todėl šia liga sergančių pacientų gydymo rezultatų gerinimas yra pagrindinis iššūkis, su kuriuo susiduria sveikatos priežiūros sistema.

Gydant pažengusį plaučių vėžį, skiriant esamą gydymą, paprastai pasveikimo nesitikima – tai rodo naujų vaistų, naujų gydymo metodų poreikį. Ilgus metus lokaliai pažengusiam arba metastazavusiam plaučių vėžiui gydyti buvo skiriama tik chemoterapija, tačiau pastarąją ne retai riboja bloga sergančiojo funkcinė būklė, gretutinės ligos.

Perversmui prilygsta taikinių terapijos atėjimas ir jų panaudojimo sričių praplėtimas, nes pastarųjų vartoji-

mą mažiau riboja funkcinė paciento būklė, reikšmingai prailginamas bendrasis išgyvenamumas, svarbus privatumas – geras saugumo profilis, nenukenčia paciento gyvenimo kokybė.

Bevacizumabas yra patvirtintas pirmos eilės NSLPV gydymui, suteikia pridėtinę klinikinę naudą gydant lokaliai pažengusį ir metastazavusį NSLPV pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindo. Įrodytas ir jo veiksmingumas derinant su kitu taikinių terapijos priešnavikiniu vaistu – TKI erlotinibu, esant nustatytai EGFR aktyvuojančiai mutacijai.

Daugėja atliktų klinikinių tyrimų, rodančių, kad vien indukcinis NSLPV gydymas nepakankamas. Todėl auga susidomėjimas palaikomoju tęstiniu priešnavikiniu gydymu. Palaikomojo gydymo skyrimas yra bendras paciento ir jį gydančio gydytojo sutarimas, atsakingai įvertinus pirmos eilės gydymo toksiškumo pasireiškimą, gydymo atsaką į dubleto platinos pagrindo skyrimą, fizinę būklę. Palaikomasis gydymas atitolina ligos progresavimą ir prailgina plaučių vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmę.

LITERATŪRA

1. **Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al.** Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*. 2005; 47(1):69–80.
2. **Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al.** Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006; 24(28):4539–44.
3. **Mattern J, Koomägi R, Volm M.** Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma. *Br J Cancer*. 1996; 73(7):931–4.
4. **Zhan P, Wang J, Lv XJ, Wang Q, Qiu LX, Lin XQ, et al.** Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(9):1094–103.
5. **Gonzalez G, Diaz-Miqueli A, Crombet A, Raez LE, Lage A.** Current Algorithm for Treatment of Advanced NSCLC Patients: How to Include Active Immunotherapy? *J Cancer Ther*. 2013; 4(1):59–75.
6. **D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E; ESMO Guidelines Working Group.** Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl 5):v116–9.
7. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z.** A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 57(3):348–58.
8. **NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group.** Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(28):4617–25.
9. **Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ.** Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009; 27(20):3277–83.
10. **Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP.** Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(4):470–84.

11. **Žemaitis M, red.** Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: Medicinos spaudos namai; 2016.
12. **Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al.** Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5):v1–v27.
13. **Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al.** Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2542–50.
14. **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, 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(8):1227–34.
15. **Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al.** Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(9):1416–23.
16. **Ilhan-Mutlu A, Osswald M, Liao Y, Gömmel M, Reck M, Miles D, et al.** Bevacizumab prevents brain metastases formation in lung adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15(4):702–70.
17. **Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al.** BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel pl bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(19):2197–204.
18. **Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6(8):e22681.
19. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(1):20–30.
20. **Non-small cell lung cancer.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 4, 2017.
21. **Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al; BO17704 Study Group.** Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010; 21(9):1804–9.
22. **Gentzler RD, Johnson ML.** Complex decisions for first-line and maintenance treatment of advanced wild-type non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2015; 20(3):299–306.
23. **Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al.** Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014; 25(5):1044–52.