

Naujos *Avastin* (bevacizumabo) galimybės gydant išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Plaučių vėžys yra viena pagrindinių mirties nuo vėžio priežasčių, nuo kurios kasmet miršta beveik 1,4 mln. žmonių visame pasaulyje. Europoje užregistruojama 33 tūkst. naujų šios ligos atvejų per metus. Vyrams tai dažniausia onkologinė liga po prostatos vėžio, moterims – antra po krūties vėžio. Beveik 9 iš 10 atvejų plaučių vėžys diagnozuojamas vyresniems kaip 60 metų asmenims. Didžiąją dalį plaučių vėžio atvejų sudaro nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV). Nepaisant esamų gydymo galimybių, tikėtina gyvenimo trukmė, ypač esant pažengusiai ar metastazavusiai ligai, trumpa.

Iš visų vėžinių ligų plaučių vėžys daro didžiausią ekonominę ir socialinę įtaką, todėl gerinti šia liga sergančių pacientų gydymo rezultatus yra pagrindinis iššūkis, su kuriuo susiduria sveikatos priežiūros sistema visame pasaulyje. Pastarąjį dešimtmetį daug dėmesio skiriama taikinių terapijai, kuri pasižymi geresniu veiksmingumu bei saugumu. Klinikiniais tyrimais pagrįstos NSLPV gydymo schemas derinant chemoterapiją su taikinių terapija. Naujiena – kelių taikinių terapijos vaistų derinimas gydant NSLPV. Vienu metu blokuojant kelis skirtingus onkogeninius signalinius kelius galima prailginti išgyvenamumą be ligos progresavimo, tikėtis geresnio radiologinio atsako į skiriamą gydymą ir reikšmingai prailginti sergančiųjų gyvenimo trukmę.

NAUJIENA TAIKINIŲ TERAPIJOJE – BEVACIZUMABO DERINYS SU ERLOTINIBU PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Taikinių terapija – tai vienas iš naujausių ir sparčiai besivystančių išplitusio plaučių vėžio gydymo metodų, kurio tikslas – kontroliuoti arba sustabdyti vėžinių ląstelių augimą. Naujos kartos vaistai labai efektyvūs, tačiau labiausiai tinka tiems pacientams, kurių navike nustatomas vaisto taikiny. Taikinių terapijos vystymuisi postūmį davė šiuolaikiniai mokslo pasiekimai, jais pagrįstos naujos technologijos. Tokio gydymo pranašumas yra selektyvumas tam tikram taikiniui navikinėse ląstelėse, mažesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis ir

kartu didelis priešnavikinis efektyvumas, geresnis pacientų išgyvenamumas. Taikinių terapija gali būti skiriama kaip pirmaeilis gydymas esant išplitusiam NSLPV, kaip kombinuotas gydymas arba monoterapija. Remiantis Lietuvoje galiojančiomis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų, rekomenduojamas pirmaeilis gydymas EAFR tirozinkinazės inhibitoriais (TKI). Jei aktyvinančios EAFR mutacijos nustatomos jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą TKI. Jei aktyvinančių EAFR mutacijų nenustatyta ar tyrimas neatliktas, tada vienas iš galimų gydymo variantų yra monokloninio antikūno bevacizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu. Toks gydymas yra veiksmingesnis, mažiau toksiškas bei nukreiptas į naviko angiogenezės slopinimą, kurios valdymas labai svarbus siekiant pristabdyti ligos progresavimą.

Stebint kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitorių ir EAFR TKI teigiamą poveikį gydant išplitusį NSLPV bei įvertinus akivaizdžią klinikinę naudą, išbandytas bevacizumabo derinys su erlotinibu pirmaeiliam gydymui sergant NSLPV. Atliktas atsiktinių imčių atvirasis daugiacentris II fazės tyrimas (JO25567), skirtas įvertinti kartu su erlotinibu skirto *Avastin* (bevacizumabo) veiksmingumą ir saugumą pacientams, sirgusiems neplokščialąsčiu NSLPV, kuriems buvo nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų (19 egzono delecija arba

21 egzono L858R mutacija) ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas IIIB/IV stadijos ar recidyvavusiai ligai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas, atsako į skiriamą gydymą dažnis, kontroliuojamos ligos dažnis, atsako trukmė ir saugumas.

Tyrimė dalyvavo geros funkcinės būklės (pagal ECOG 0–1 balų) sergantys išplitusiu NSLPV asmenys.

Prieš pradėdant atranką visiems pacientams buvo įvertinta, ar jiems yra EAFR aktyvinančių mutacijų. Į tyrimą buvo įtraukti 154 pacientai, kurie atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes po 77 ir jiems paskirtas arba erlotinibo ir *Avastin* (bevacizumabo) derinys (geriamojo erlotinibo po 150 mg per parą ir *Avastin* 15 mg/kg kūno svorio į veną kas 3 savaites), arba geriamojo erlotinibo monoterapija (po 150 mg per parą) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Nenustačius ligos progresavimo, pagal tyrimo protokole numatytas sąlygas erlotinibo ir *Avastin* derinį vartojusiems pacientams nutraukus vieną iš tiriamųjų vaistinių preparatų, kitą tiriamąjį vaistinį preparatą buvo galima tęsti.

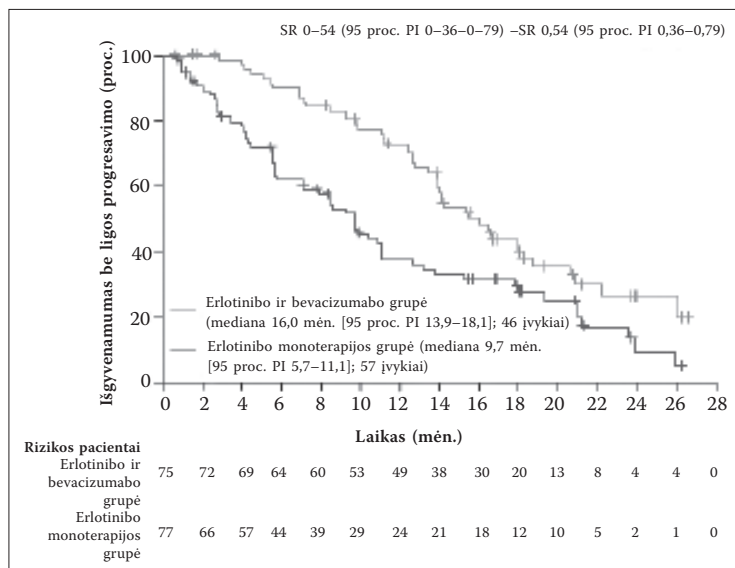
Į veiksmingumo analizę įtraukta po 75 sergančiuosius iš kiekvienos grupės. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana erlotinibo ir bevacizumabo grupėje buvo 16,0 mėnesių (95 proc. PI 13,9–18,1), gydant monoterapija erlotinibu 9,7 mėnesių (5,7–11,1) (SR 0,54, 95 proc. PI 0,36–0,79; log-rank testas, $p = 0,015$) (pav.; 1 lentelė). Vertinant saugumą, sunkūs nepageidaujami reiškiniai abiejose grupėse pasireiškė panašiai (atitinkamai 19 ir 18 proc.). Erlotinibo ir bevacizumabo grupėje stebėtas geresnis atsakas į gydymą (2 lentelė).

Avastin ir erlotinibas veikia pagrindinius navikų augimą ir vystymąsi lemiančius veiksnius, o duomenis apie klinikinę šio derinio naudą paremia ir kitų klinikinių tyrimų rezultatai, įrodantys, kad vaistų derinys buvo veiksmingas ir gerai toleruojamas. Naujų, klinikinių požiūriu reikšmingų nepageidaujamų poveikių neužregistruota, o toksinis poveikis buvo valdomas.

2016 m. birželio mėn. Europos Komisija patvirtino vaisto *Avastin* (bevacizumabo) skyrimą kartu su *Tarceva* (erlotinibu) pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuotinu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščialąsčiu NSLPV, gydymui, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų.

KODĖL KEAF INHIBITORIAUS IR EAFR TIROZINKINAZĖS INHIBITORIAUS DERINYS?

Per pastarąjį dešimtmetį gydant plaučių vėžį daug dėmesio telkiama į taikinių terapiją. Daug dėmesio skiriama monokloniniams antikūnams ir EAFR TKI, kurie kryptingai veikia onkogeninius signalinius kelius. Vis dėlto



Pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

SR – santykinė rizika.

1 lentelė. JO25567 tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Erlotinibas n = 77 [#]	Erlotinibas ir Avastin n = 75 [#]
Išgyvenamumas be ligos progresavimo[^] (mėnesiais)	9,7	16,0
Mediana	0,54 (0,36; 0,79)	
SR (95 proc. PI)	0,0015	
p reikšmė		
Bendrasis atsako dažnis		
Dažnis (n)	63,6 proc. (49)	69,3 proc. (52)
p reikšmė	0,4951	
Bendrasis išgyvenamumas[*] (mėnesiais)		
Mediana	48,5	48,4
SR (95 proc. PI)	0,91 (0,56; 1,46)	
p reikšmė	0,6838	

[#] Iš viso atsitiktiniu būdu buvo įtraukti 154 pacientai (pagal ECOG PS skalę įvertinti 0 arba 1 balu). Tačiau du iš šių pacientų nutraukė dalyvavimą tyrimė prieš pradėdami vartoti kurį nors iš tiriamųjų vaistinių preparatų.

[^] Koduotas nepriklausomas vertinimas (protokole apibrėžta pagrindinė duomenų analizė).

^{*} Žvalgomoji analizė; atnaujinta bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta su klinikiniais duomenimis, gautais iki 2015 m. spalio 28 d.; maždaug 45 proc. pacientų mirė, todėl bendrojo išgyvenamumo duomenys vertinami kaip nepakankamai tikslūs. PI – pasikliautinis intervalas; SR – santykinė rizika, nustatyta atlikus nestratifikuo-tą Cox regresijos analizę; NP – nepasiekta.

2 lentelė. Geriausias radiologinis gydymo atsakas pagal RECIST

	Erlotinibas ir bevacizumabas (n = 75)	Erlotinibas (n = 77)
Visiškas atsakas	3 (4 proc.)	1 (1 proc.)
Dalinis atsakas	49 (65 proc.)	48 (62 proc.)
Stabili liga	22 (29 proc.)	19 (25 proc.)
Ligos progresavimas	0	6 (8 proc.)
Nevertinama	1 (1 proc.)	3 (4 proc.)

RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai.

atskirai skiriamų pastarųjų medžiagų klinikinė vertė buvo mažesnė, nei tikėtasi, iš dalies dėl neįtarty, bet egzistuojančių grįžtamųjų ciklų ir kryžminės sąveikos tarp skirtingų signalinių kelių. Todėl tikslingai siekiama iškart blokuoti daugiau nei vieną onkogeninį signalinį kelią. Gausybė egzistuojančių KEAFR ir EAFR signalinių kelių tarpusavyje sąveikų identifikuoja juos kaip perspektyvius siekiant vienu metu blokuoti abu minėtus taikinius. EAFR signalinio kelio aktyvavimas didina navikinės kilmės KEAF gamybą, kuris veikia ant endotelio ląstelių parakrininiu būdu, taip skatindamas naviko angiogenezę. Taigi atitinkamai EAFR inhibitoriai silpnina KEAF raišką, o atsparumas EAFR inhibitoriams dažnai yra susijęs su padidėjusiu KEAF kiekiu. Remiantis naujausiais tyrimais, padaugėjo duomenų apie abiejų minėtų signalinių kelių biologinę veiklą, įrodant KEAFR signalinio kelio svarbą navikinių ląstelių išlikimui, tuo pat metu nustačius ir padidėjusią EAFR raišką kai kuriose su naviku susijusiose endotelio ląstelėse. Bent dalis šių signalinių reiškinių vyksta intrakrininėje (veikiančioje ląstelės viduje) sistemoje, todėl monokloniniams antikūnams, kurių taikiniai organizme yra tarpląsteliniai ligandai ir membranų receptoriai, sunku juos pasiekti. Tuo galima paaiškinti dviejų didelės apimties klinikinių tyrimų, vertinusių EAFR ir KEAF inhibitorių derinį gydant NSLPV, rezultatus.

APIBENDRINIMAS

Avastin (bevacizumabo) ir *Tarceva* (erlotinibo) derinys – tai naujas gydymo standartas pacientams, sergantiems išplitusiu neplokščialąsčiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai nustatyta EAFR aktyvinančių mutacijų. Pagrindinio II fazės tyrimo JO25567 duomenys parodė statistiškai reikšmingą 46 proc. santykinai sumažėjusią ligos progresavimo ar mirties riziką (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana: 16 mėnesių pacientams, vartojusiems *Avastin* (bevacizumabo) ir *Tarceva* (erlotinibo) derinį, palyginti su 9,7 mėnesiais pacientams, vartojusiems tik *Tarceva*, [SR] = 0,54, p = 0,0015).

Šios vaisto *Avastin* indikacijos patvirtinimas suteikia galimybę gydytojams Europoje skirti kompleksinį gydymą, kuris reikšmingai prailgina pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo. Tai svarbi pažanga gydant šio tipo prastos prognozės plaučių vėžiu sergančius pacientus.

LITERATŪRA

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures, 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society 2011.
2. Nacionalinės išsamios vėžio tinklo (NCCN) gairės (NCCN), 2016. NCCN Klinikinės praktikos gairės onkologijai: (NCCN gairės). Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys. Versija: 4.2016.
3. Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci* 2013; 10(3): 320-30.
4. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236-44.
5. Herbst RS, Ansari R, Bustin F et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 377(9780): 1846-54.
6. Stahel RA et al. A phase II trial of erlotinib and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations with and without T790M mutation. *European Cancer Congress 2015 abstract #3BA*.
7. Vėžio tyrimų organizacijos (angl. Cancer Research UK) ataskaitos internetinė prieiga http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_KF_LUNG.pdf.
8. Dobrovolskienė N, Characiejus D. Plaučių vėžio imunoterapija. *Medicinos teorija ir praktika*, 2010, 16(1):91-96.
9. Toloza EM, Morse MA, Lyerly HK. Gene therapy for lung cancer. *J Cell Biochem*, 2006,99 (1):1-22.
10. Ščesnaitė A, Jarmalaitė S. Molekuliniai plaučių vėžio žymenys. *Medicinos teorija ir praktika*, 2011, 17(1), 99-105.
11. Duarte RLM, Paschoal MEM. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *J Bras Pneumol*. 2005; 32(1): 56-65.
12. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (S5):S479-S490.
13. Aisner DL, Marshall CB. Molecular Pathology of Non-Small Cell Lung Cancer A Practical Guide. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012,138, 332-346.
14. *Tarceva*® preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://www.ema.europa.eu/docs/Lt_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf (žiūrėta 2016 07 11)
15. *Avastin*® preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://www.ema.europa.eu/docs/Lt_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (žiūrėta 2016 07 11)
16. Žemaitis M. Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas. *Lietuvos gydytojo žurnalas*, 2014 (1):11-14.
17. Žemaitis M, Basevičius A, Česas A ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, 2013.
18. D'Addario G, Früh M, Reck M et al ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5): v116-v119.