

# Antiangiogenní léčba karcinomu plic

Leona Koubková

Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Jednou z možností protinádorové léčby je ovlivnění nádorové angiogeneze, na jejímž počátku stojí aktivace receptoru pro vasculární endoteliální růstový faktor (VEGFR), destičkový růstový faktor (PDGFR) a fibroblastový růstový faktor (FGFR). Tato léčebná modalita si našla své místo i v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), který patří mezi nádorová onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. Jako první byl pro léčbu NSCLC schválen bevacizumab v 1. linii léčby v kombinaci s chemoterapií, později ve 2. linii léčby nintedanib a ramucirumab rovněž v kombinaci s chemoterapií. V poslední době se také jako účinná ukazuje tato léčba v kombinaci s inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR TKI) či s imunoterapií.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný karcinom plic, antiangiogenní léčba, bevacizumab, nintedanib, ramucirumab, erlotinib, atezolizumab.

## Antiangiogenic therapy of lung cancer

One of the possibilities of anti-tumour treatment is the influence of tumour angiogenesis, triggering activation of the vascular endothelial growth factor (VEGFR) receptor, platelet growth factor (PDGFR) and fibroblast growth factor (FGFR). This treatment modality has also found its place in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), which is one of the most unfavourable tumours. First, bevacizumab was approved for treatment with NSCLC in combination with chemotherapy, later in the 2<sup>nd</sup> line of treatment with nintedanib and ramucirumab in combination with chemotherapy. Recently, it has also been shown to be effective in combination with tyrosine kinase inhibitors receptor epidermal growth factor (EGFR TKI) or immunotherapy.

**Key words:** non-small cell lung cancer, antiangiogenic therapy, bevacizumab, nintedanib, ramucirumab, erlotinib, atezolizumab.

## Úvod

Bronchogenní karcinom je celosvětově onemocněním s vysokou incidencí a je nejčastější příčinou úmrtí ze všech zhoubných nádorů. V roce 2012 byla odhadována celosvětová incidence na 1,82 a mortalita na 1,6 milionu. V době diagnózy se v 75–80 % případů jedná o onemocnění lokálně pokročilé či generalizované. S lepším porozuměním biologie nádorového onemocnění se rozšiřují i léčebné možnosti NSCLC. Jednou z nich je ovlivnění angiogeneze, která přispívá k růstu nádorů, jejich progresi a tvorbě metastáz. K jejímu spuštění dochází převážně uvolněním proangiogenních faktorů vylučovaných nádorovou buňkou (např. VEGF a bFGF), jejichž úkolem je zajistit, aby endoteli-

ální a perivaskulární buňky hostitele podporovaly dodávání kyslíku a živin cévním systémem hostitele. Cílem antiangiogenní léčby je narušit tvorbu a udržování cévního systému nádoru, což vede k inhibici růstu a následně zastavení růstu nádoru.

I v době, kdy je jasně patrná snaha o personalizovanou, cílenou léčbu se ani přes rozsáhlý výzkum nepodařilo nalézt prediktivní faktory, které by nám usnadnily výběr ideálních pacientů pro tuto léčbu.

## Bevacizumab

Na základě výsledků studií byl jako první k léčbě NSCLC v 1. linii schválen bevacizumab v kombinaci s chemoterapií obsahující plati-

nový derivát. Bevacizumab je monoklonální protilátka, která brání vazbě VEGF na receptory na endoteliích, což vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru. Schválen byl pro jiný než predominantně skvamózní typ, neboť u tohoto typu karcinomu se v prvních studiích častěji vyskytlo závažné plicní krvácení (u skvamózního NSCLC je častější centrální uložení nádoru s větším rizikem krvácení). V registrační studii E4599 (1), jejíž první výsledky byly publikovány již roce 2006, bylo hodnoceno přidání bevacizumabu k platinovému dubletu v první linii léčby. V této studii bylo dosaženo prodloužení mediánu přežití o 2 měsíce (HR = 0,79;

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Leona Koubková, leona.koubkova@fnmotol.cz

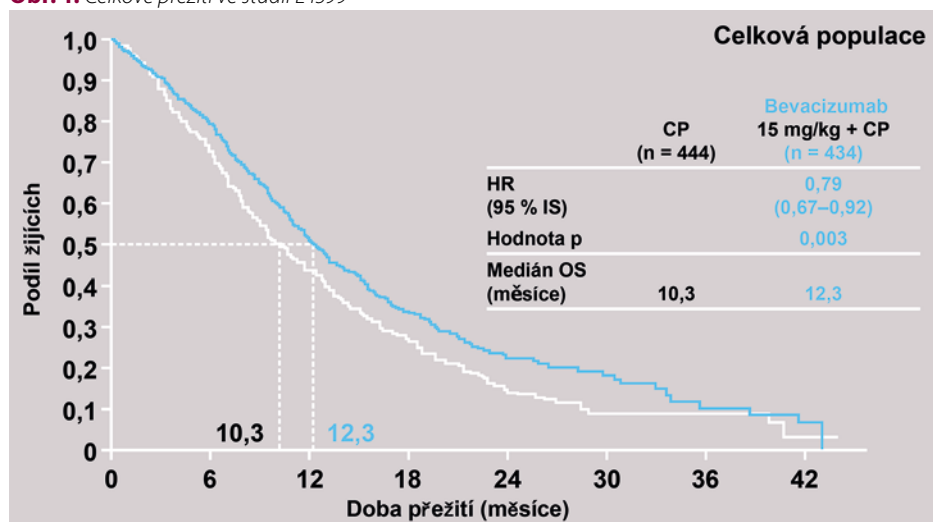
Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(5): 231–234

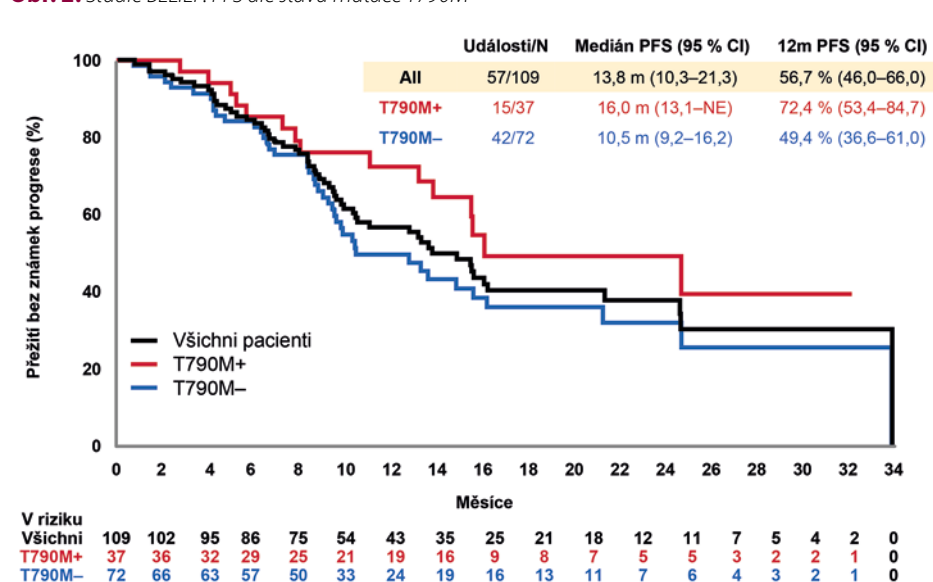
Článek přijat redakcí: 3. 7. 2018

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2018

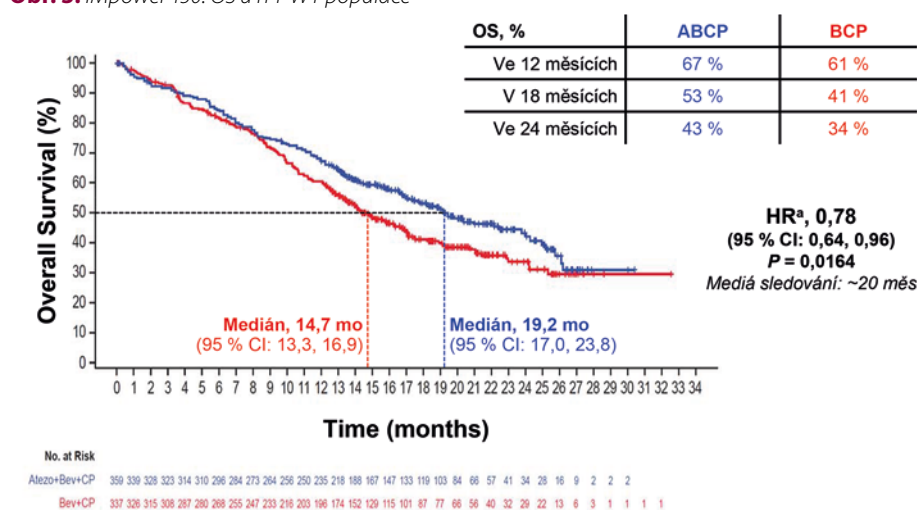
Obr. 1. Celkové přežití ve studii E4599



Obr. 2. Studie BELIEF: PFS dle stavu mutace T790M



Obr. 3. IMpower 150: OS u ITT-WT populace



95 % CI 0,67–0,92; p = 0,003) a poprvé bylo ve velké studii dosaženo přežití delšího než jeden rok (12,3 měsíce) (obrázek 1). Podskupina nemocných s adenokarcinomem pak přežívala o další 2 měsíce déle (14,2 měsíce), bylo

tak dosaženo do té doby nejdelšího přežití nemocných s pokročilým NSCLC. Kombinace bevacizumabu s platinovým dubletem se tak stala standardem léčby 1. linie NSCLC a i v dalších klinických studiích prokázala konzistentní

přínos ve zlepšení přežití. Ve studii SAiL byl medián celkového přežití (OS) 18,8 měsíce.

## Nintedanib

Je trojitý inhibitor angiokináz, který blokuje aktivitu kináz VEGFR 1 3, PDGFR α a β a FGFR1 3. Ve studii fáze III LUME-Lung 1 (2) byla prodloužena doba bez progresu nemoci (PFS) v rameni s docetaxelem a nintedanibem v porovnání s ramenem s docetaxelem a placebem (medián 3,4 měsíce (95 % CI: 2,9–3,9) vs. 2,7 měsíce (2,6–2,8); HR: 0,79 (95 % CI: 0,68–0,92; p = 0,0019). Celkové přežívání bylo u pacientů s histologickým nálezem adenokarcinomu, u nichž došlo k progresi do 9 měsíců po zahájení léčby 1. linie, v rameni s docetaxelem a nintedanibem v porovnání s ramenem s docetaxelem a placebem 10,9 měsíce (95 % CI: 8,5–12,6) vs. 7,9 měsíce (6,7–9,1). Podobné výsledky byly zaznamenány u všech pacientů s histologickým nálezem adenokarcinomu – medián celkového přežívání 12,6 měsíce vs. 10,3 měsíce. Na základě výsledků studie LUME-Lung 1 je nintedanib v kombinaci s docetaxelem schválen v EU pro léčbu adenokarcinomu ve 2. linii při progresi po předchozí léčbě platinovým dubletem v 1. linii.

## Ramucirumab

Jedná se o monoklonální protilátku cílící na extracelulární doménu receptoru VEGFR-2, kterou schválila FDA a EMA rovněž ve 2. linii spolu s docetaxelem, a to jak u skvamózního, tak i neskvamózního NSCLC na základě výsledku studie REVEL (3). V této studii byl medián OS 10,5 vs. 9,1 měsíce pro rameno ramucirumab + docetaxel vs. placebo + docetaxel (HR 0,86; 95 % CI 0,75–0,98; p = 0,023).

## Léčebné kombinace

Ve snaze o dosažení lepších léčebných výsledků se vedle vývoje nových přípravků také zkouší i kombinace léků, které svoji účinnost již prokázaly v monoterapii.

Jednou z nich je kombinace antiangiogenní léčby s EGFR TKI, které již jednoznačně prokázaly svoji účinnost při přítomnosti aktivačních mutací genu EGFR. Ve studii fáze II JO25567 (4) se porovnávala účinnost erlotinibu v kombinaci s bevacizumabem s erlotinibem samotným u pacientů s pozitivní EGFR mutací. Bevacizumab přidaný k erlotinibu prokázal signifikantní prodloužení mediánu PFS na 16 měsíců ve srovnání s 9,7

měsíce při monoterapii erlotinibem. V rameni s kombinací byla ORR 69 % a DCR (počet objektivních léčebných odpovědí) 99 %. Bezpečnost léčby odpovídala dosud známým nežádoucím příhodám obou přípravků. Studie BELIEF (5) byla první studií hodnotící účinnost kombinace bevacizumabu s erlotinibem u pacientů s NSCLC s aktivačními EGFR mutacemi i rezistentní mutací T790M. Pacienti s mutací T790M měli delší medián PFS ve srovnání s pacienty bez mutace T790M (16,0 vs. 10,5 měsíce) (obrázek 2). Studie potvrdila již dříve dokumentovaný benefit kombinace terapie bevacizumabu s erlotinibem v 1. linii léčby pokročilého NSCLC s přítomnou EGFR mutací. Další studie, které by měly potvrdit účinnost a bezpečnost této léčby, probíhají.

Další léčebnou modalitou, která již prokázala svoji účinnost v léčbě NSCLC, je protinádorová imunoterapie. Zde se uplatňují především PD-1 a PD-L1 protilátky. Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti PD-L1 (ligand 1 receptoru programované buněčné smrti) s odstraněnou funkcí Fc domény, která se přímo váže na PD-L1 a po-

skytuje duální blokádu PD-1 a B7.1 receptorů. Ve studii fáze III IMpower150 (6) byl hodnocen přínos kombinace atezolizumab, bevacizumab a chemoterapie u pacientů s dříve neléčným neskvamózním NSCLC. Ve studii byla tři léčebná ramena atezolizumab plus karboplatina a paklitaxel (ACP), bevacizumab plus karboplatina a paklitaxel (BCP) nebo atezolizumab, bevacizumab, karboplatina a paklitaxel (ABCP).

Dvěma primárními cíli bylo hodnocení PFS řešitelem: 1) v ITT (intention-to-treat) populaci bez známé genetické alterace v EGFR/ALK (WT populace) (ITT-WT populace) a ve WT populaci s vysokou expresí genového podpisu pro efektorové T buňky (exprese PD-L1, CXCL9 a IFN- $\gamma$  messenger RNA) (Teff-high WT populace) a 2) celkové přežití v ITT-WT populaci. Medián PFS ve WT byl delší v ABCP skupině než v BCP skupině (8,3 vs. 6,8 měsíce; HR = 0,62; 95 % CI 0,52–0,74;  $p < 0,001$ ). Ve Teff-high WT populaci bylo PFS 11,3 vs. 6,8 měsíce (HR = 0,51; 95 % CI 0,38–0,68;  $p < 0,001$ ). Medián OS byl rovněž delší v ABCP skupině než u BCP (19,2 vs. 14,7 měsíce, HR = 0,78; 95 % CI 0,64–0,96;  $p = 0,02$ ) (obrázek 3). PFS bylo také delší ve skupi-

ně léčené ABCP než u skupiny s BCP u pacientů s EGFR mutacemi nebo ALK translokacemi (9,7 vs. 4,1 měsíce; HR=0,59; 95 % CI 0,37–0,94) a u pacientů s jaterními metastázami (7,4 vs. 4,9 měsíce; HR=0,42; 95 % CI 0,26–0,66). Studie IMpower 150 prokázala, že přidání atezolizumabu k bevacizumabu s chemoterapií významně prodlužuje PFS a OS u dříve neléčených pacientů s neskvamózním NSCLC.

## Závěr

Antiangiogenní léčba rozšiřuje léčebné možnosti NSCLC. Jsou-li dodrženy kontraindikace jejího podání (především plicní krvácení > 2,5 ml červené krve, centrálně lokalizované nádory s radiologicky potvrzenou lokální invazí do velkých krevních cév, odstup od velkého chirurgického výkonu nejméně 4 týdny), lze tuto léčbu považovat za poměrně bezpečnou a dobře tolerovanou. Nemusíme se obávat této léčby ani u pacientů s adekvátně předléčenými mozgovými metastázami. Povzbudivé jsou výsledky studií kombinující bevacizumab s dalšími léčebnými modalitami.

## LITERATURA

1. Sandler A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2006; 355: 2542–2550.
2. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 143–155.
3. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus

- docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial *The Lancet*, 2014; 384(9944): 665–673.
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, multicent-

- re, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014 Published Online August 28, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70381-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70381-X)
5. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(5): 435–444.
6. Socinski MA, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378: 2288–2301.