

Léčba pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu

Milada Zemanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Plicní karcinom je hlavní příčinou úmrtí na rakovinu a většina nemocných přichází s metastatickým stadiem IV. Terapie v tomto stadiu spočívá hlavně v paliativní systémové léčbě. V současnosti existují rozdílné léčebné přístupy podle dlaždicové nebo non-squamózní diferenciaci a podle molekulárně genetických vlastností. Standardem by mělo být vyšetření molekulárního profilu EGFR aktivačních mutací a ALK translokace u všech pacientů s non-squamózní histologií ještě před zahájením léčby. V případě citlivých mutací vede cílená léčba TK inhibitory (erlotinib, gefitinib, afatinib) nebo crizotinibem a v druhé linii nyní ceritinibem k dosažení přibližně 60 % léčebných odpovědí a významně prodlužuje přežití. Dvojkombinace cytostatik založené na platinovém derivátu jsou obvyklé pro ostatní pacienty. U non-squamózních nádorů je vhodné přidat k chemoterapii bevacizumab, pokud nejsou kontraindikace této léčby. Pro nemocné léčené v první linii platinovou kombinací je možné podávat udržovací léčbu založenou na pemetrexedu, erlotinibu, gemcitabinu nebo eventuálně docetaxelu, výběr záleží na klinickém stavu, histologii, druhu úvodní léčby a odpovědi na léčbu první linie. Ve druhé linii léčby byl prokázán účinek ve smyslu prodloužení přežití u docetaxelu, pemetrexedu a erlotinibu. Nejnověji byly v kombinaci s docetaxelem v druhé linii registrovány inhibitory angiogeneze nintedanib a ramucirumab. Přiblížilo se zavedení cílené imunoterapie (antiMUC-1, antiPDL-1) do klinické praxe.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, chemoterapie, molekulárně cílená léčba, aktivační mutace EGFR, přestavba ALK, inhibitory angiogeneze.

Management of advanced non-small cell lung cancer

Lung cancer is the leading worldwide cause of cancer death and the majority of patients present with metastatic stage IV disease. Palliative systemic therapy is the main choice in metastatic stage. Different treatment strategies exist according to squamous or non-squamous histology or molecularly defined markers in non-small-cell lung cancer. Molecular testing for at least epidermal growth factor receptor (EGFR) and ALK should be performed in all patients before therapy. Targeted therapy in sensitive mutations with TKI (gefitinib, erlotinib or afatinib) or crizotinib and ceritinib, respectively, can achieve response rate above 60 % and significantly prolong survival. Platinum doublet chemotherapy may be considered for all other patients. Bevacizumab can be considered for addition to the doublet in patients with nonsquamous cancers who have no contraindications. For patients initially treated with a platinum doublet, maintenance chemotherapy with pemetrexed, erlotinib, gemcitabine, or possibly docetaxel is an option with selection based on clinical features, histology, type of initial therapy, and response to first-line therapy. Treatment with docetaxel, pemetrexed or erlotinib can prolong survival in second line therapy. New antiangiogenic drugs nintedanib and ramucirumab were registered for second line treatment together with docetaxel in last year. Immunotherapy use (antiMUC-1, antiPDL-1) in clinical practice is approaching.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, molecularly targeted therapy, activation mutations of EGFR, ALK rearrangements, inhibitors of angiogenesis.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(1): 16–21

Úvod

Karcinom plic je v ČR druhým nejčastějším nádorem u mužů a šestým u žen. V roce 2008 bylo nově diagnostikováno 6527 onemocnění a zemřelo na karcinom plic 5411 osob, to znamená, že poměr mortalita/incidence činil 83 % (1). Většinu zhoubných nádorů plic (80–85 %) představuje nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC), který je nutné pokládat za systémové onemocnění, protože nadpoloviční většina případů je zjištěna v metastazujícím stadiu IV (obrázek 1), a také většina recidiv po radikální léčbě (operace, radioterapie, chemoradioterapie) se projevuje v podobě vzdálených metastáz. Pětileté přežívání při použití té nejúčinnější léčby je přibližně 60 % u stadia I, 40 % u stadia II, 20 % u stadia III, a do 5 % (medián cca 10–12 měsíců) u stadia IV (2).

Léčba pacientů ve stadiu generalizace

U nemocných s metastazujícím onemocněním v klinicky dobrém stavu je indikována systémová chemoterapie (CHT) nebo cílená molekulární léčba podle prediktivních biomarkerů, jako jsou mutace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo pro přestavbu fúzního onkogenu ALK (anaplastic lymphoma kinase). K chemoterapii je v indikovaných případech možné přidání monoklonálních protilátek bevacizumabu nebo cetuximabu (registrace cetuximabu jen v USA). Zdrojem standardních postupů je v České republice tzv. Modrá kniha ČOS (27), aktualizovaná 2x ročně, často využívaným pramenem „evidence based“ léčby jsou též

evropské ESMO guidelines (28) nebo americké NCCN Guidelines® (29).

Testování mutací EGFR a genové translokace ALK se provádí přednostně u nemocných s non-squamózním NSCLC, protože u dlaždicových karcinomů jsou tyto mutace vzácné. V současnosti je zaměřen výzkum na další potenciální léčebné cíle, jako jsou různé genetické abnormality a biomarkery. Mezi nejčastější patří mutace HER2, BRAF, PI3KCA, AKT1, přestavba genů ROS a RET, amplifikace MET nebo FGFR1, ztráta PTEN (3). V blízké budoucnosti by se mělo stát standardem rutinní testování na řadu genetických odchylek, které bude možné zacílit protinádorovou léčbou, a to u adenokarcinomů i u dlaždicových karcinomů.

Systémová léčba 1. linie – úvodní fáze léčby

V současnosti se nejprve ptáme na histologický typ nádoru, poté (v případě non-squamózního karcinomu) na mutační stav a expresi diskutovaných onkogenů, a teprve pak navrhneme iniciální léčbu, kterou je buď chemoterapie (CHT), nebo léčba cílená.

Cílenou biologickou léčbu první linie dnes v léčbě NSCLC reprezentují erlotinib, gefitinib, afatinib, cetuximab, crizotinib a bevacizumab.

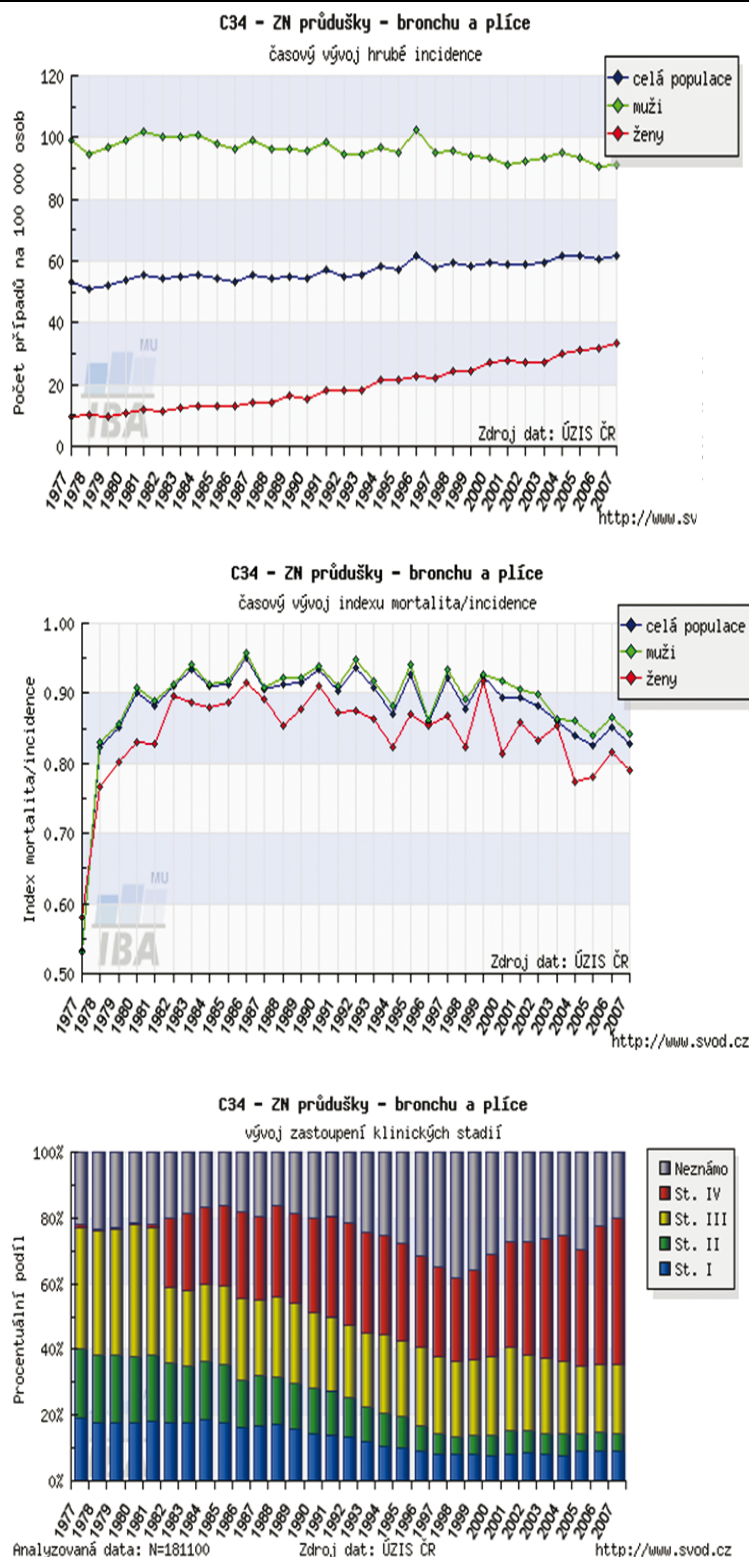
Léčba cílená na trasu epidermálního růstového faktoru (EGF)

EGFR je transmembránový receptor nacházející se u 80–85 % nemocných s NSCLC, i když úroveň jeho exprese kolísá široce ve spojitě stupnici. Tento receptor byl záhy považován za vhodný protinádorový cíl a byly vyvinuty jeho inhibitory, a to monoklonální protilátka cetuximab a nízkomolekulární inhibitory tyrozinkinázové (TKI) aktivity receptoru – gefitinib, erlotinib a později afatinib, který je duálním inhibítozem EGFR a HER2.

Tyrozinkinázové inhibitory gefitinib, erlotinib, afatinib

První studie s gefitinibem a erlotinibem u pacientů s pokročilým NSCLC po selhání chemoterapie prokázaly léčebné odpovědi kolem 10 %, některé byly dlouhodobé. To vedlo k zahájení randomizovaných studií porovnávajících gefitinib nebo erlotinib s podpůrnou léčbou (BSC = best supportive care) u chemorezistentních případů ve druhé a třetí linii léčby a kombinačních studií s chemoterapií v první linii. Kanadská studie porovnávající erlotinib s BSC ve druhé a třetí linii (4) prokázala významně vyšší počet léčebných odpovědí, delší dobu do progresu a prodloužení přežití po erlotinibu, což umožnilo jeho schválení pro tuto indikaci. Léčba gefitinibem ve stejném uspořádání vedla jen ke statisticky nevýznamnému zlepšení. Několik randomizovaných studií zjišťovalo efekt přidání gefitinibu nebo erlotinibu k chemoterapii první linie, což nebylo úspěšné. Na tkáňových liniích byly hledány molekulární biomarkery pro předpověď účinnosti TKI a přelom nastal v roce 2004, kdy byly objeveny tzv. aktivační mutace genu pro tyrozinkinázovou doménu EGFR, které byly spojeny s výraznou citlivostí na TKI. Nejčastěji jde o delecii v exonu 19 (45 % mutovaných) nebo bodovou mutaci L858R v exonu 21 (40 % mutovaných), méně často se zjistí bodová mutace L861Q na exonu 21 nebo G719X na exonu 18 a další vzácné mutace. Tyto mu-

Obrázek 1. Vývoj incidence, mortality a zastoupení stadií zhoubného nádoru plic v České republice (zdroj SVOD, IBA MUNI)



tace, nacházející se u 10 % bělochů a až u 50 % asiátů, vedou k aktivaci tyrozinkinázové domény receptoru a jsou spojeny s citlivostí na TKI gefitinib, erlotinib nebo afatinib. Existují také mutace spojené s rezistencí vůči terapii TKI (T790M mutace na exonu 20). Gefitinib, erlotinib a afatinib jsou nyní na podkladě studií fáze III, uveřejněných v letech 2009–2014, srovnáva-

jících se se standardní chemoterapií (5, 6, 7) registrovány k 1. linii systémové léčby nádorů nesoucích aktivační mutace, s očekávanou střední dobou do progresu 9–11 měsíců a celkovým středním přežitím kolem 2 let (tabulka 1). V kontrastu s tím u pacientů s wild-type EGFR ve studiích, které zahrnovaly i pacienty bez EGFR mutace, dosahuje chemoterapie lepších

Tabulka 1. EGFR TKI nebo chemoterapie v 1. linii léčby NSCLC nesoucího aktivační mutace EGFR

Autor Název studie	TKI – CHT	N	RR %	PFS (m)	OS (m)
Mok	Gefitinib	132	71	9,5	19
IPASS	Pacli/carbo	129	47	6,5	18
Lee	Gefitinib	26	85	8	27,2
First-SIGNAL	Gem/cis	16	38	2,1	25,6
Mitsudomi (6)	Gefitinib	86	62	9,2	30,9
WJTOG 3405	Doce/cis	86	31	6,3	NR
Kobayashi	Gefitinib	117	74	10,8	27,7
NEJGSG002	Chemo	110	31	5,4	26,6
Zhou	Erlotinib	83	83	13,1	NR
OPTIMAL	Gem/carbo	72	36	4,6	NR
Rosell (5)	Erlotinib	86	58	9,7	NR
EURTAC	Chemo/pt	87	15	5,2	NR
Yang (7)	Afatinib	230	56	11,1	NR
LuxLung3	Pem/cis	115	23	6,9	NR
Vše	EGFR TKI	757	66	10,2	26,2
	Chemo	615	31	5,3	23,4

TKI: tyrozinkinázy inhibitor, CHT: chemoterapie, RR: četnost léčebných odpovědí, PFS: doba do progresu, OS: celkové přežití, EGFR: receptor epidermálního růstového faktoru, NR: neuvedeno

Tabulka 2. EGFR TKI nebo chemoterapie v 1. linii léčby NSCLC s wild type EGFR

Autor Název studie	TKI – CHT	N	RR %	PFS (m)	OS (m)
Lee	Gefitinib	27	26	2,1	8,4
First-SIGNAL	Gem/cis	27	52	6,4	21,9
Mok	Gefitinib	91	1,1	1,8	12,2
IPASS	Pacli/carbo	85	24	6,5	12,5
Gallo	Erlotinib	380	26	2,2	8,7
TORCH	Gem/cis	380	87	5,4	11,6
Vše	EGFR TKI	498	21	2,05	9,7
	Chemo	492	74	6,1	12,0

TKI: tyrozinkinázy inhibitor, CHT: chemoterapie, RR: četnost léčebných odpovědí, PFS: doba do progresu, OS: celkové přežití, EGFR: receptor epidermálního růstového faktoru, NR: neuvedeno

výsledků ve smyslu četnosti odpovědí a doby do progresu nemoci (tabulka 2). Na základě těchto nálezů doporučují mezinárodní autority u všech pacientů s pokročilým NSCLC obsahujícím nedlaždicovou komponentu testování vzorku tumoru na přítomnost těchto aktivačních mutací ještě před zahájením léčby 1. linie. U pozitivních případů je pak léčbou volby v 1. linii TK inhibitor, což vede k nejlepší šanci na přežití. Léčba TK inhibitorem by měla pokračovat, dokud nedojde k masivní progresi, provázené zhoršením symptomů.

Monoklonální protilátka cetuximab

Dalším přípravkem cíleným na trasu EGFR je cetuximab (monoklonální protilátka blokující zevní doménu receptoru), který je nyní pro léčbu plicních nádorů registrován jen v USA v kombinaci s cisplatinou a vinorelbinem na základě studie, ve které zlepšuje medián přežívání o jeden měsíc oproti CHT samotné v celé zkoumané populaci. Při analýze souboru podle

kvantity exprese EGFR lze definovat cca 30% nemocných s vysokou expresí EGFR, která má z léčby cetuximabem významně větší prospěch a to i u dlaždicové histologie (8). U nádorů plic se zatím nepotvrdila obdobná závislost účinnosti cetuximabu na mutačním stavu KRAS, jaká existuje u kolorektálního karcinomu.

Přestavba ALK (kináza anaplastického lymomu), ROS a crizotinib

V roce 2007 bylo zjištěno, že u některých linií plicního karcinomu byl aktivován gen na druhém chromozomu pro ALK fúzi s genem EML4, a že tato přestavba byla onkogenní. Později byly prokázány i jiné formy přestavby genu ALK s jinými fúzními partnery.

Crizotinib je tyrozinkinázy inhibitor ALK a MET kináz (9), který je účinný u pacientů, u nichž v nádoru došlo k přestavbě genu pro ALK. Jde většinou o adenokarcinomy u nekuřáků, častěji mužů, v mladším věku, s agresivním

průběhem onemocnění, četnost v populaci činí asi 4%. U těchto nemocných crizotinib dosahuje 50–61% léčebných odpovědí, a to i v případě předchozí progresu po více liniích léčby. Nosiči této mutace jsou rezistentní k léčbě EGFR TKI. Pro testování této mutace je užívána metoda FISH, ale je otázkou, zda je významně lepší než imunohistochemický test. Randomizovaná studie fáze III (10), porovnávající crizotinib se standardní chemoterapií druhé linie, potvrdila superioritu této cílené léčby. Nejnověji byla detekována přestavba genu s názvem ROS, která je přítomna asi u 1% NSCLC, a v těchto případech byla také prokázána podobná účinnost crizotinibu, jako u ALK pozitivních nádorů. V roce 2014 byl registrován pro druhou linii léčby NSCLC s přestavbou ALK po selhání crizotinibu jiný TK inhibitor – ceritinib.

Inhibice angiogeneze a bevacizumab

Inhibice angiogeneze hraje důležitou roli v léčbě řady solidních nádorů včetně NSCLC. Bevacizumab je rekombinantní monoklonální protilátka blokující VEGF (vascular endothelial growth factor), schválená k užívání v léčbě 1. linie v kombinaci s režimem karboplatina/paklitaxel nebo cisplatin/gemcitabin u nedlaždicové histologie. Delší přežívání bylo prokázáno zejména v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (11), přidání bevacizumabu k režimu cisplatin plus gemcitabin (12) zlepšilo jen četnost odpovědí a dobu do progresu nemoci, nikoli celkové přežití. Problémem je, že použití antiangiogenní terapie nelze cílit podle žádného prediktivního biomarkeru. Bevacizumab je omezen pro léčbu non-squamózních NSCLC nikoli na podkladě účinnosti, ale kvůli vyšší toxicitě u dlaždicové histologie. Vzhledem k riziku krvácení nesmí mít nemocný anamnézu hemoptýzy nebo centrální tumor, opatrnost je nutná v případě mozkových metastáz a také při užití režimu s vysokou pravděpodobností trombocytopenie.

Chemoterapie (CHT) svůj význam v léčbě NSCLC neztratila, jelikož molekulárně cílené prostředky máme zatím ztěžší pro 10% pacientů. K CHT se uchylujeme v první linii u pacientů, u nichž nenacházíme mutaci EGFR, v případě přestavby ALK je zatím schválena úhrada crizotinibu až po selhání chemoterapie, i když důkazy o přednosti cílené léčby byly podány. Na základě výsledků řady studií, zejména ECOG 1594 (13) a SWOG 9509 (14), lze za standardní režimy s ekvivalentní účinností v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu považovat platinové dublety (cisplatin nebo karboplati-

na) s některým z těchto preparátů: vinorelbin, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, etoposid nebo pemetrexed. Tyto kombinace mají stabilní účinnost ve smyslu četnosti odpovědí (25–30 %), doby do progresu (4–6 měsíců), mediánu přežití (8–12 měsíců), 1letého přežití (30–50 %) a 2letého přežití (10–15 %), a to u nemocných v dobrém výkonnostním stavu. Trojkombinace cytostatik nepřinášejí proti dvojkombinacím s platinovými léky žádné výhody, a proto se nepoužívají (15).

Prediktivní úlohu má nyní stanovení histologických podskupin NSCLC ve smyslu dlaždicové nebo non-squamózní subtypizace, protože byly identifikovány přípravky s predilekční účinností podle histologie. U non-squamózních nádorů měla kombinace cisplatina plus pemetrexed lepší účinnost než režim cisplatina plus gemcitabin, zatímco u dlaždicových nádorů tomu bylo opačně (16).

Samostatnou kapitolou je CHT u starších nemocných nad 70 let věku. Tolerance standardních dvojkombinací zejména s cisplatinou je špatná, léčba je zatížena vysokou morbiditou i mortalitou. Z tohoto důvodu se u těchto nemocných upřednostňovala monoterapie např. vinorelbinem nebo gemcitabinem. V poslední době publikovaná studie fáze III ovšem prokázala i u této skupiny nemocných významně lepší účinnost dubletu karboplatiny v nižší dávkové intenzitě 1× za 4 týdny s paklitaxelem podávaným 1× týdně po tři ze čtyř týdnů cyklu (17).

Systémová léčba 1. linie – udržovací léčba

Standardní léčbou NSCLC v 1. linii je podání 4–6 cyklů chemoterapie. Prodloužené podávání úvodní kombinace může prodloužit dobu do progresu, ale za cenu významné toxicity, aniž by se zlepšilo přežití. Obvyklým postupem je tedy ukončení léčby nejdéle po 6. cyklu a čekání na progresi, po které může následovat terapie 2. linie. Bohužel téměř u poloviny nemocných dojde k rychlé symptomatické progresi, která účinnou léčbu 2. linie již neumožní. Je proto samozřejmé, že udržovací léčba, která je obvyklá u jiných solidních nádorů, jako je karcinom prsu nebo tlustého střeva, byla testována též u NSCLC.

Udržovací léčba byla zkoušena ve dvou podobách. Jednak jde o „continuation maintenance“ – pokračovací terapii, kdy po indukční léčbě, pokud došlo k remisi nebo stabilizaci, pokračuje léčba neplatinovým cytostatikem použitým v úvodní kombinaci (tabulka 3). Dvě studie s gemcitabinem prokázaly významně delší dobu do progresu a trend k prodloužení přežití (18, 19), přitom s minimální toxicitou. Druhé cytostati-

Tabulka 3. Srovnání randomizovaných studií s pokračující udržovací terapií – nedlaždicové NSCLC

Studie	režimy	počty	PFS (m)	OS (m)	P (přežití)
ECOG (11)	Plt+pacli	444	4,5	10,3	0,003
	PLT+PACLI+BEV (→BEV)	434	6,2	12,3	
AVAL (12)	Plt+Gem	347	6,1	13,1	NS
	PLT+GEM+BEV (→BEV) 7,5	345	6,5	13,6	
	PLT+GEM+BEV (→BEV) 15	351	6,7	13,4	
PARAMOUNT (20)	Plt+Pem	359	2,8*	11*	0,048
	PLT+PEM→PEM	180	4,1*	13,9*	
PRONOUNCE	PLT+PEM→PEM	180	4,4	10,5	NS
	PLT+PACLI+BEV→BEV	180	5,5	11,7	
POINT-BREAK	PLT+PACLI+BEV→BEV	450	5,6	13,4	NS
	PLT+PEM+BEV→BEV+PEM	450	6,0	12,6	

PFS: přežití bez progresu, OS: celkové přežití, *: měřeno od randomizace k udržovací léčbě, m: měsíce, PLT: platinový derivát, PACLI: paclitaxel, BEV: bevacizumab, GEM: gemcitabine, PEM: pemetrexed

Tabulka 4. Srovnání randomizovaných studií se „switch“ udržovací léčbou

Studie	Srovnání	Počet pacientů	PFS měsíce	OS měsíce	p
Fidias (21)	docetaxel ihned	153	5,7*	12,3	0,085
	docetaxel při progresi	156	2,7*	9,7	
JMEN Ciuleanu (22)	pemetrexed	441	4,3*	13,4	0,012
	placebo	222	2,6*	10,6	
SATURN Coudert (23)	erlotinib	437	2,8*	12,0	0,009
	placebo	447	2,6*	11,0	
IFCT-GFPC 0502 Pérol (19)	gemcitabin	149	3,8*	12,1	NS
	erlotinib	155	2,8*	11,8	
	placebo	125	1,9*	10,7	

PFS: přežití bez progresu, OS: celkové přežití, *: měřeno od randomizace k udržovací léčbě

kum, testované v pokračovací léčbě, je pemetrexed. Ve studii PARAMOUNT byl randomizován podávan pemetrexed v monoterapii oproti placebo u pacientů s nedlaždicovým NSCLC, kteří byli bez progresu po 4 cyklech chemoterapie cisplatina/pemetrexed (20). Pemetrexed nejen prodloužil statisticky významně dobu do progresu po ukončení indukční fáze z 2,5 na 4,1 měsíce, ale bylo zjištěno také klinicky významné prodloužení mediánu přežití z 11 na 13,9 měsíce za cenu výraznějších nežádoucích účinků v podobě anémie, neutropenie a slabosti.

Úloha udržovací léčby v podobě bevacizumabu a cetuximabu nebyla nikdy porovnána randomizací. Hlavní studie ECOG 4899 (11) a AVAL (12) s bevacizumabem a FLEX (8) s cetuximabem použily testované látky také pro udržovací fázi, ale ve srovnávacím standardním rameni byla podávána chemoterapie samotná, takže nelze odlišit příspěvek zkoumaného přípravku v indukční fázi od efektu v „maintenance“ fázi.

Druhou udržovací strategií je tzv. „switch maintenance“ – snad možno přeložit jako „přepí-

nací“ léčbu, označuje se také jako časná druhá linie (tabulka 4). Tento postup je charakteristický podáním jiného léku účinného u NSCLC, a to ihned po ukončení indukční fáze léčby. Již klasikou je randomizovaná studie (21), ve které byl po indukční fázi 4 cyklů karboplatiny s gemcitabinem u neprogredujících pacientů podávan randomizovaně docetaxel buď okamžitě, nebo při progresi. Doba do progresu byla okamžitě podaným docetaxelem prodloužena o 3 měsíce z 2,7 na 5,7 měsíce a celkové přežití bylo nesignifikantně delší (12,3 vs. 9,7, p = 0,085). Ovšem 37 % pacientů v rameni s odloženou léčbou nikdy docetaxel nedostalo pro rychlé a významné zhoršení stavu a při srovnání přežití nemocných, kteří docetaxel skutečně dostali, nebyl zjištěn vůbec žádný rozdíl (medián 12,5 měsíce obě ramena). Nověji byly publikovány studie, ve kterých byl po platinové kombinaci podávan pemetrexed nebo erlotinib. Podávání pemetrexedu prodloužilo významně dobu do progresu i přežití (22), v subanalýze podle histologie byl tento efekt potvrzen jen pro non-squamózní tumory (medián přežití pro celou skupinu 13,4 vs. 10,6 měsíce). Erlotinib

v udržovací terapii prokázal mírné prodloužení doby dogrese a prodloužení přežití o jeden měsíc, a to v populaci bez předem vyšetřených EGFR mutací. Pozdější explorativní subanalýza potvrdila významnější prospěch podskupiny s mutacemi (23).

V souhrnu lze říci, že podávání udržovací terapie prodloužuje období remise, prodloužení přežití bylo prokázáno jen ve studii SATURN erlotinibem (24), a ve studiích JMEN (22 – switch) a PARAMOUNT (20 – continuation) s podáváním pemetrexedu. Vzhledem k toxicitě léčby a relativně krátkému přínosu k délce života je nutno udržovací terapii bedlivě zvážit po dohodě s pacientem. Důkazy o účinnosti včetně vlivu na dobu dogrese mají tedy u non-squamózní histologie pemetrexed a bevacizumab, u dlaždicobuněčné histologie docetaxel nebo bez ohledu na histologii erlotinib a gemcitabin.

Systémová léčba 2. linie

Pro nemocné s progresí po režimu první linie je možné uvažovat o léčbě druhé linie. Účinek ve smyslu prodloužení přežití byl prokázán u docetaxelu, pemetrexedu a erlotinibu. Pemetrexed má nižší toxicitu, přitom lepší efektivitu u nemocných s adenokarcinomem nebo velkobuněčným karcinomem. V druhé linii byly zkoušeny také TKI gefitinib a erlotinib. V současné době je pro druhou nebo třetí linii léčby NSCLC bez rozlišení histologie nebo mutačního stavu EGFR registrován erlotinib na podkladě důkazu o prodloužení života oproti placebo ve studii BR-21 (4). V posledních dvou letech byly publikovány randomizované studie, naposledy DELTA (25), které prokazují, že u nemocných bez aktivační mutace EGFR je chemoterapie (docetaxel nebo pemetrexed) účinnější než TKI. Nemocní ve druhé linii léčby jsou cílovou skupinou pro testování celé řady nových molekul, ve velké většině již cílené podle prediktivního biomarkeru. V roce 2014 byly pro druhou linii léčby v kombinaci s docetaxelem registrovány dva nové přípravky, oba zaměřené na trasu inhibice angiogeneze. Americká agentura FDA registrovala na základě studie REVEL (30) monoklonální protilátku ramucirumab, registrace evropskou agenturou pro tuto indikaci zatím neproběhla. Naopak evropská EMA registrovala perorální TK inhibitor nintedanib (31), který nyní v České republice čeká na souhlas s úhradou.

Imunoterapie

Významný pokrok v protinádorové imunoterapii v poslední době se týká také plicních nádorů. Protilátky nivolumab a pembroizumab

proti PD-1 (programmed death-1) a PDL-1 (programmed death ligand-1) atakující imunní kontrolní bod buňky zaznamenaly u NSCLC výrazný protinádorový efekt (26). Ipilimumab, monoklonální anti-CTLA-4 protilátka, registrovaná již pro léčbu metastazujícího maligního melanomu, je v současnosti testována u NSCLC i SCLC (small cell lung cancer) v III. fázi klinického zkoušení.

Závěr

Nemalobuněčný karcinom plic již není možné považovat za jednotnou diagnózu, existuje rozdílný léčebný přístup pro non-squamózní nebo dlaždicové karcinomy, standardem je molekulárně cílená léčba u nádorů s aktivační mutací genu pro EGFR nebo přestavbou genu ALK. Pro chemoterapii není definován „zlatý“ standard, použitelné režimy se liší zejména toxicitou. Pokročila identifikace dalších cílených léčiv u molekulárně definovaných podskupin (BRAF, cMET, PD-L1). Přiblížilo se zavedení cílené imunoterapie (antiPDL-1) do klinické praxe.

Tato práce byla podpořena programem 1. LF UK – PRVOUK-P-27/LF1/1 (Komplexní onkologický program).

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 2008, Cancer Incidence 2008 in the Czech Republic.
2. Marel M, Krejčib F, Stránská P, Mericka O, Homolka J, Skácel Z, Zemanová M. Analýza anamnestických dat a výsledků vyšetření v souboru 353 nemocných s plicním karcinomem z let 2004–2007. *Cas Lek Cesk*. 2009; 148(9): 416–423.
3. Paik PK, Hasanovic A, Wang L, et al. Multiplex testing for driver mutations in squamous cell carcinomas of the lung. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 7505).
4. 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.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X. Epub 2012 Jan 26.
6. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(2): 121–128. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X. Epub 2009 Dec 18.
7. Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harbouring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl; abstr LBA7500).
8. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1): 33–42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70318-7. Epub 2011 Nov 4.

9. Rothschild SI, Gautschi O. Crizotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013 Jun 19. doi: pii: S1525-7304(13)00073-9. 10.1016/j.clcc.2013.04.006. [Epub ahead of print].
10. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2385–2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886. Epub 2013 Jun 1.
11. 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(24): 2542–2550.
12. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P. 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). *Annals of Oncology* 2010; 21: 1804–1809.
13. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92–98.
14. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19(13): 3210–3218.
15. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. WITHDRAWN: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18; 4: CD004569. doi: 10.1002/14651858.CD004569.pub3.
16. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543–3551.
17. Quoix E. Therapeutic options in older patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012; 4(5): 247–254. doi: 10.1177/1758834012455838.
18. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer*. 2006; 52: 155–163.
19. Pérol M, Chouaid C, Pe'rol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3516–3524.
20. Gridelli C, Maione P, Rossi A. The PARAMOUNT trial: a phase III randomized study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately following induction first-line treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2013; 8(1): 23–28.
21. Fidiás PM, Dakhlil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 591–598.
22. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. 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.
23. Cappuzzo F, Ciuleanu L, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 521–529.
24. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, et al. and SATURN Investigators. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012; 23(2): 388–394.

- 25.** Okano Y, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second – or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2013; 31(15S), Abstract No: 8006.
- 26.** Rizvi NA, Antonia SJ, Quan Man Chow L, et al. A phase I study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus platinum-based doublet chemotherapy (PT-doublet) in chemotherapy-naïve non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). J Clin Oncol 2013; 31(15S), Abstract No. 8072.
- 27.** Vyzula R, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 2014, 19. vydání, dostupné na: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha>.
- 28.** Reck M, Popat S, Reinmut N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 00: 1–13.
- 29.** NCCN Guidelines® – Non-Small-Cell-Lung Cancer. Version 4.2015. www.nccn.org.
- 30.** 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 multicenter, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 665–673.
- 31.** Reck M, Kaiser R, Mellemgaard 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.

Článek přijat redakcí: 9. 2. 2015
Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2015

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz
