

Leki przeciwiangiogenne w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca: rzeczywistość i nadzieja

Suresh S. Ramalingam, Chandra P. Belani

Current Opinion in Oncology 2010; 22: 79-85.

Dr Ramalingam,
Emory University,
Winship Cancer Institute,
Atlanta, Georgia,
Stany Zjednoczone.

Dr Belani,
Penn State Hershey Cancer
Institute, Hershey, Pensylwania,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Chandra P. Belani, MD,
Miriam Beckner
Professor of Medicine,
Penn State College of Medicine,
Deputy Director,
Penn State Hershey
Cancer Institute,
500 University Drive, CH 72,
Hershey, PA 17033,
USA;
e-mail: cbelani@psu.edu

CEL PRACY

Angiogeneza odgrywa zasadniczą rolę we wzroście i progresji nowotworu. W leczeniu chorych na różne nowotwory coraz większą rolę odgrywają strategie polegające na hamowaniu angiogenezy. W niniejszym artykule przedstawiono główne metody leczenia ukierunkowanego na poszczególne szlaki stymulujące angiogenezę, którego skuteczność w odniesieniu do niedrobnokomórkowego raka płuca (nonsmall cell lung cancer, NSCLC) jest już znana lub jeszcze pozostaje przedmiotem badań.

OSTATNIE ODKRYCIA

Amerykańska Food and Drug Administration zarejestrowała bewacyzumab, przeciwciało monoklonalne (monoclonal antibody, mAb) przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń, do leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC w schemacie, w którym lek jest kojarzony z karboplatyną i paklitakselem. Fakt ten stanowił zachętę do badań dotyczących przydatności innych nowych leków u chorych na NSCLC. Trwają intensywne badania leków hamujących kinazę tyrozynową czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, ale wstępne wyniki stosowania takiej strategii skojarzonego leczenia nie są zachęcające. Nadal nie wyłoniono markerów biologicznych pozwalających przewidzieć skuteczność leków przeciwiangiogennych i na tym zagadnieniu skupia się wiele prowadzonych obecnie badań. Poza czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń w badaniach klinicznych są oceniane również inne punkty uchwytu na szlaku angiogenezy.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule przeanalizowano najnowsze dane dotyczące stosowania leków przeciwiangiogennych u chorych na NSCLC oraz możliwości ich zastosowania w praktyce klinicznej, omówiono także kierunki dalszych badań.

SŁOWA KLUCZOWE

leczenie przeciwiangiogenne, bewacyzumab, markery biologiczne, niedrobnokomórkowy rak płuca

WPROWADZENIE

Powstawanie sieci nowych naczyń krwionośnych ma zasadnicze znaczenie dla wzrostu nowotworu i tworzenia przerzutów.¹ W trakcie rozwoju nowotworu bardzo wczesnie następuje zachwianie równowagi między czynnikami sprzyjającymi a czynnikami przeciwdziałającymi angiogenezie na korzyść neoangiogenezy. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) jest białkiem odgrywającym kluczową rolę w powstawaniu nowych naczyń zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w trakcie progresji nowotworu.² Czynnikiem ten wiąże się z receptorem przezłonowym, zapoczątkowując dimeryzację, która aktywuje kaskadę szlaku sygnałowego. W wyniku tych zjawisk dochodzi do migracji i rozplemu komórek śródbłonna, a w końcu do powstania nowych naczyń krwionośnych.³ Ważną rolę angiogenezy w rozwoju nowotworów poznano już przed kilkudziesięciu laty, choć dopiero niedawno opracowano strategię leczenia hamujące angiogenezę, które okazały się skuteczne. W ostatnich kilku latach wiele leków przeciwnangiogennych, takich jak bewacyzumab, sorafenib, sunitynib i pazopanib, zarejestrowano do leczenia chorych na różne nowotwory złośliwe. Bewacyzumab jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności u chorych na NSCLC, który w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii może być stosowany u chorych na zaawansowaną postać tego nowotworu.

Pojęcie niedrobnokomórkowy rak płuca obejmuje patomorfologicznie niejednorodną grupę nowotworów, na którą składają się: rak gruczołowy, rak płaskonabłonkowy, rak wielkomórkowy i rak oskrzelikowo-pęcherykowy. Co roku w Stanach Zjednoczonych odnotowuje się łącznie około 200 000 nowych zachorowań na te nowotwory. Chemioterapia stanowi jedną z głównych metod leczenia chorych na NSCLC.⁴ Udowodniono, że schematy skojarzonej chemioterapii oparte na pochodnych platyny przynoszą chorym na NSCLC niewielką poprawę przeżycia i jakości życia.⁵ U chorych na NSCLC chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest wykorzystywana zarówno po resekcji chirurgicznej, jak i w skojarzeniu z radioterapią w przypadkach miejscowo zaawansowanego raka.^{6,7} W miarę rozszerzania się wskazań do stosowania leczenia systemowego u chorych na NSCLC w różnych stopniach zaawansowania coraz pilniejsza staje się konieczność opracowania nowych, bardziej skutecznych schematów terapeutycznych.

Zdaniem wielu autorów z powstaniem agresywnego fenotypu NSCLC wiąże się zwiększona gęstość sieci mikronaczyń i zwiększenie stężeń VEGF.⁸ Z tego powodu podjęto badania oceniające przydatność różnych leków przeciwnangiogennych w leczeniu chorych na NSCLC. Zgodnie z zasadą przyjętą w badaniach klinicznych, działania zmierzające do opracowania strategii leczenia przeciwnangiogennego chorych na NSCLC dotyczyły głównie chorych na zaawansowany nowotwór. Pierwszym lekiem przyczyniającym się do poprawy przeżycia w tej popula-

cji był bewacyzumab, który zarejestrowano do rutynowego stosowania w leczeniu pierwszej linii chorych na NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy z przerzutami. U chorych na zaawansowane NSCLC wykazano niewielką aktywność przeciwnowotworową wielu inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGF, co sprawiło, że rozpoczęto randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność nowych schematów terapeutycznych.^{9,10}

BEWACYZUMAB

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się ze wszystkimi izoformami VEGF i hamującym aktywację jego receptora.¹¹ Przydatność bewacyzumabu w leczeniu chorych na NSCLC oceniono po raz pierwszy w randomizowanym badaniu II fazy,¹² w którym stosowano karboplatinę i paklitaksel w połączeniu lub bez bewacyzumabu. Programy te wdrażano u nieleczonej dotąd chorych na zaawansowane NSCLC. Bewacyzumab podawano w dawce wynoszącej 7,5 lub 15 mg/kg. Chorych poddawanych wyłącznie chemioterapii, u których stwierdzono progresję nowotworu, przenoszono do grupy otrzymującej jedynie bewacyzumab. Dołączenie do chemioterapii bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg zwiększało odsetek odpowiedzi na leczenie, wydłużało medianę czasu przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) i przeżycia całkowitego (overall survival, OS). Wśród chorych otrzymujących bewacyzumab w monoterapii nie odnotowano ani jednej obiektywnej odpowiedzi. U czterech spośród 13 chorych na raka płaskonabłonkowego wystąpiło nasilone krwioplucie powodujące zagrożenie życia lub zgon, natomiast w przypadku nowotworów o innej budowie histopatologicznej krwawienie zdarzało się rzadko. Z tego powodu z udziału w kolejnych badaniach klinicznych oceniających przydatność bewacyzumabu w leczeniu chorych na NSCLC wykluczano chorych na płaskonabłonkowego raka płuca. Innymi działaniami niepożądanymi stosowania schematów z bewacyzumabem były nadciśnienie tętnicze i białkomocz.

Uzyskane w przedstawianym badaniu II fazy obiecujące wyniki świadczące o skuteczności bewacyzumabu skłoniły do podjęcia potwierdzającego ich wiarygodność badania III fazy, podczas którego chorym na zaawansowanego NSCLC, poza rakiem płaskonabłonkowym, podawano karboplatinę i paklitaksel w połączeniu lub bez bewacyzumabu (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 4599).¹³ Chorym z ramienia eksperymentalnego podawano bewacyzumab w dawce 15 mg/kg wraz z karboplatiną i paklitakselem w standardowych dawkach. Po sześciu kursach skojarzonego leczenia u chorych, u których obserwowano odpowiedź lub stabilizację nowotworu, kontynuowano monoterapię bewacyzumabem. Z udziału w badaniu wykluczono chorych z przerzutami do mózgu, krwiopluciem w wywiadzie oraz przewagą raka płaskonabłonkowego w obrazie histolo-

TABELA 1

Schematy kojarzące chemioterapię z lekami przeciwnięgiennymi						
Badanie	Schemat leczenia	Faza badania	Wskaźnik odpowiedzi (%)	Mediana PSF (miesiące)	Mediana czasu przeżycia (miesiące)	
Sandler i wsp. ¹³	Karboplatyna, paklitaksel + bewacyzumab	III	35	6,2	12,3	
	Karboplatyna, paklitaksel		15	4,5	10,3	
Reck i wsp. ^{14••}	Cisplatyna, gemcytabina + bewacyzumab (7,5 mg/kg)	III	34	6,7	13,6	
	Cisplatyna, gemcytabina + bewacyzumab (15 mg/kg)		30	6,5	13,4	
	Cisplatyna, gemcytabina		20	6,1	13,1	
Hanna i wsp. ¹⁵	Karboplatyna, paklitaksel + sorafenib	III		11,5	10,7	
	Karboplatyna, paklitaksel			10,3	10,6	
Blumenschein i wsp. ¹⁶	Karboplatyna, paklitaksel + motesanib (125 mg/24 h)	II	23	7,4	Nie podano	
	Karboplatyna, paklitaksel + motesanib (75 mg co 12 h)		22	5,2		
	Karboplatyna, paklitaksel + bewacyzumab		29	6,8		
Laurie i wsp. ¹⁷	Karboplatyna, paklitaksel + cediranib	II	38	5,6	10,5	
	Karboplatyna, paklitaksel		16	5,0	10,1	
Herbst i wsp. ¹⁸	Docetaksel + wandetanib	III	17	4,0	10,6	
	Docetaksel + placebo		10	3,2	10,0	
De Boer i wsp. ¹⁹	Pemetreksed + wandetanib	III	19	4,2	10,5	
	Pemetreksed + placebo		8	3,0	9,2	

PSF – przeżycie bez progresji nowotworu.

gicznym. Głównym punktem końcowym tego badania było OS, którego mediana okazała się dłuższa u chorych otrzymujących bewacyzumab (10,3 vs 12,3 miesiąca, $p=0,003$) (tab. 1).^{13,14••,15-19}

Stosowanie bewacyzumabu skutkowało również wydłużeniem mediany czasu PFS (6,2 vs 4,5 miesiąca, $p < 0,001$). Leczenie było na ogół dobrze tolerowane, a częstość występowania epizodów nasilonego krwawienia była mniejsza niż 5%. Dołączenie bewacyzumabu do schematu terapeutycznego powodowało jednak zwiększenie liczby zgonów związanych z leczeniem (15 vs 2). Było to pierwsze randomizowane badanie dokumentujące poprawę OS u chorych na zaawansowanego NSCLC dzięki dołączeniu do chemioterapii leku ukierunkowanego molekularnie. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do zarejestrowania omawianego schematu przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA). W drugim badaniu, przeprowadzonym poza Stanami Zjednoczonymi, stwierdzono podobną skuteczność leczenia bewacyzumabem jak w badaniu ECOG 4599, choć korzystny wpływ na przeżycie był mniej wyraźny.^{14••} Uczestników tego badania (Avastin in Lung [AVAIL]) przydzielano losowo do grupy leczonej cisplatyną i gemcytabiną wraz z bewacyzumabem lub do grupy otrzymującej cisplatynę z gemcytabiną i placebo. Chorzy z ramienia bewacyzumabu losowo otrzymywali lek w dawce 7,5 mg/kg lub w dawce 15 mg/kg. Kryteria włączenia do badania były podobne do przyjętych w badaniu ECOG 4599. Głównym punktem końcowym było początkowo OS, ale po włączeniu do badania niemal dwóch trzecich z zaplanowanej liczby chorych cel ten zmieniono na PFS. Nie stwierdzono znamienych różnic we wskaź-

nikach skuteczności i działań niepożądanych między dwiema losowo stosowanymi dawkami bewacyzumabu. Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii istotnie wydłużyło medianę czasu PFS, choć obserwowana różnica była stosunkowo niewielka (6,7 vs 6,1 miesiąca, $p=0,003$ dla bewacyzumabu w małej dawce i 6,5 vs 6,1 miesiąca, $p=0,03$ dla bewacyzumabu w większej dawce). We wszystkich trzech ramionach badania mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła około 13 miesięcy.

Z żadnego z obu omawianych badań III fazy nie wykluczano chorych z przerzutami do mózgu. W późniejszych nierandomizowanych badaniach udowodniono bezpieczeństwo stosowania schematów opartych na bewacyzumabie w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu.^{20••} W badaniu AVAIL podawanie schematu zawierającego bewacyzumab u chorych przyjmujących leki przeciwwkrzepliwe w pełnych dawkach nie zwiększało częstości występowania krwawień. Udokumentowano też bezpieczeństwo leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC bewacyzumabem skojarzonym z innymi powszechnie stosowanymi dwulekowymi schematami opartymi na pochodnych platyny.^{21••,22} W przypadku skojarzenia z karboplatyną i pemetreksedem bewacyzumab skutkowało uzyskaniem mediany czasu przeżycia całkowitego wynoszącej nawet około 14 miesięcy oraz mediany czasu PFS wynoszącej 7,8 miesiąca.^{21••} Podsumowując, bewacyzumab można bezpiecznie wykorzystywać w leczeniu chorych na zaawansowane NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy, nieco zwiększając w ten sposób skuteczność postępowania.

U niektórych chorych stosowanie bewacyzumabu napotykało jednak na pewne trudności. Nieplanowana

TABELA 2

Skojarzenie inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu z inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyń				
Badanie	Schemat leczenia	Wskaźnik odpowiedzi (%)	Mediana PSF (miesiące)	Mediana czasu przeżycia (miesiące)
Hainsworth i Herbst ^{26••} (faza III)	Erlotynib + bewacyzumab	13	3,4	9,3
	Erlotynib + placebo	6	1,7	9,2
Spigel i wsp. ²⁷ (faza II)	Erlotynib + sorafenib	5	3,1	8,1
	Erlotynib + placebo	4	1,9	6,0

PSF – przeżycie bez progresji nowotworu.

wcześniej analiza podgrup uczestników badania ECOG 4599 wykazała zwiększenie częstości występowania takich działań niepożądanych, jak gorączka neutropeniczna, nadciśnienie tętnicze i białkomoc oraz skłonność do zwiększenia liczby zgonów związanych z leczeniem w grupie chorych w wieku co najmniej 70 lat.²³ Przed rozpoczęciem leczenia opartego na bewacyzumabie u chorych w podeszłym wieku należy zatem starannie ocenić stopień sprawności, współistniejące choroby oraz czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Inna grupa wymagająca szczególnej ostrożności w leczeniu bewacyzumabem to chorzy po napromienianiu klatki piersiowej. U niektórych spośród nich obserwowano powstanie przetoki tchawiczo-przelykowej.^{24•} Powinno się zatem unikać jednoczesnego stosowania radioterapii lub rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem bezpośrednio po napromienianiu klatki piersiowej. Wyjątkiem mogą być uczestnicy badań klinicznych pozostający pod ścisłą kontrolą.

Ponieważ udowodniono, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zwiększa skuteczność leczenia, w Stanach Zjednoczonych rozpoczęto wieloośrodkowe badanie oceniające przydatność leku w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową (ECOG 1505). Podczas tego, prowadzonego obecnie, badania chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IB, II lub IIIA przydzielono losowo do jednej z grup otrzymujących cztery kursy chemioterapii opartej na cisplatinie w połączeniu lub bez jednoczesnego podawania bewacyzumabu.

Mimo obiecujących wyników badań II fazy leczenie skojarzone złożone z bewacyzumabu i erlotynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) nie poprawiło przeżycia uczestników randomizowanego badania oceniającego tę metodę w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowane NSCLC (tab. 2).^{25,26••,27}

Ten sam schemat skojarzonego leczenia wykorzystany w postępowaniu podtrzymującym nie poprawił przeżycia w porównaniu z obserwowanym po monoterapii bewacyzumabem.²⁸ Z tego powodu w grupie chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenie skojarzone zawierające bewacyzumab lek w formie monoterapii jest również stosowany w leczeniu podtrzymującym, choć w randomizowanych badaniach klinicznych nie potwier-

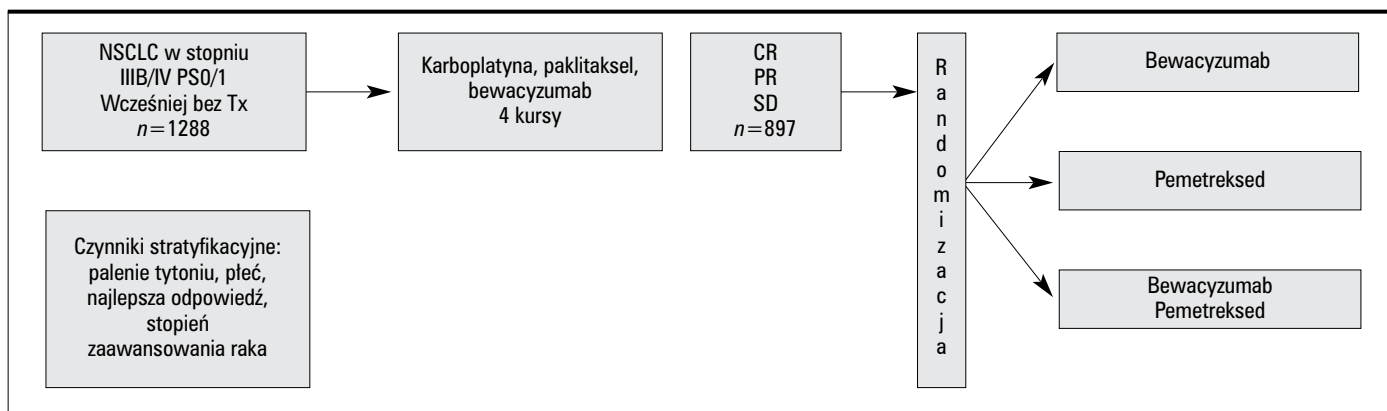
dzono jednoznacznie skuteczności takiego postępowania. ECOG planuje przeprowadzenie badania III fazy porównującego rolę leczenia podtrzymującego wyłącznie bewacyzumabem z wynikami analogicznego leczenia pemetreksedem lub skojarzenia obu leków. Uczestnikami tego badania będą chorzy na zaawansowane NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy, którzy otrzymali wyjściowo cztery kursy leczenia karboplatiną, paklitaksemem i bewacyzumabem (rycina).

SORAFENIB

Sorafenib jest nowym inhibitorem wielokinazowym hamującym aktywność receptora VEGF (VEGF receptor, VEGFR) oraz białka B-raf. Zarejestrowano go do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego i raka wątrobowokomórkowego. Początkowo oceniano skuteczność monoterapii sorafenibem w grupie 52 chorych na zaawansowane NSCLC.^{10••} Nie uzyskano wprawdzie obiektywnych odpowiedzi, ale u 60% chorych odnotowano stabilizację nowotworu (tab. 3).^{9••,10••,29•,30-32} Zaletą sorafenibu, podobnie jak innych inhibitorów wielokinazowych, jest możliwość przyjmowania leku doustnie. Powoduje on jednak również pewne działania niepożądane, takie jak zespół ręka-stopa lub zmęczenie, a także objawy typowe dla leków przeciwnangiogennych, w tym nadciśnienie tętnicze, białkomoc i krwawienia.

W ECOG zaprojektowano nowe badanie oceniające aktywność biologiczną sorafenibu u chorych na zaawansowane NSCLC.³³ Po rozpoznaniu progresji nowotworu chorych leczono sorafenibem przez 2 miesiące. W przypadku stwierdzenia stabilizacji nowotworu chorych przydzielano losowo do grupy przyjmującej nadal sorafenib lub do grupy placebo. Następnie chorych przydzielonych do grupy placebo, u których nastąpiła progresja nowotworu, przenoszono do grupy sorafenibu. Projekt ten (zakładający zaprzestanie randomizacji) ułatwia odróżnienie rzeczywistego wpływu badanego leku od powolnego przebiegu procesu nowotworowego. Do badania włączono około 300 chorych, spośród których 80 przydzielono losowo do grupy sorafenibu lub do grupy placebo. W porównaniu z grupą placebo wśród chorych leczonych sorafenibem obserwowano wyraźną

RYCINA



Schemat randomizowanego badania poświęconego leczeniu podtrzymującemu (Eastern Cooperative Oncology Group 5508).
 CR – odpowiedź całkowita, NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca, PR – odpowiedź częściowa, SD – odchylenie standardowe.

poprawę mediany PFS, co przemawia za rzeczywistą przeciwnowotworową aktywnością leku u chorych na zaawansowanego NSCLC.

Mimo wykazania skuteczności monoterapii sorafenibem, skojarzenie leku z chemioterapią w badaniu III fazy¹⁵ nie przełożyło się na poprawę OS. W rzeczywistości, połączenie karboplatyny i paklitakselu z placebo wydaje się przynosić lepsze wyniki u chorych na płaskonabłonkowego NSCLC niż dodanie do takiego samego schematu chemioterapii sorafenibu. Oczekiwane są wyniki drugiego randomizowanego badania, w którym do cisplatyny z gemcytabiną dodawano sorafenib lub placebo. Oba te badania przeprowadzono u nieleczonych dotąd chorych na zaawansowane NSCLC. Ostatnio w randomizowanym badaniu II fazy porównano skuteczność skojarzenia sorafenibu z erlotynibem z monoterapią erlotynibem w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowane NSCLC.²⁷ Dodanie sorafenibu do erlotynibu nieznacznie wydłużyło medianę czasu PFS (1,9 vs 3,1 miesiąca) i OS (6 vs 8,1 miesiąca). W innym trwającym jeszcze badaniu sorafenib jest porównywany z placebo u chorych na zaawansowane NSCLC, u których doszło do progresji nowotworu po trzech rzutach leczenia systemowego. Dalsze badania odpowiedzą na pytanie, czy sorafenib znajdzie swoje miejsce w leczeniu chorych na NSCLC.

SUNITYNIB

Sunitynib jest kolejnym inhibitorem wielokinazowym zarejestrowanym do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego. Podczas badania II fazy^{9••} przeprowadzonego z udziałem chorych na zaawansowane NSCLC stosowano monoterapię sunitynibem podawanym w dawce 50 mg/24 h przez 4 tygodnie, po których następowała 2-tygodniowa przerwa. Uzyskano odpowiedź terapeutyczną u 11% chorych, u 30% odnotowano stabilizację nowotworu, a mediana czasu PFS wyniosła 12 tygodni. Działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez sunitynib są: zmęczenie, zespół ręka-stopa, krwawienie, nadciśnienie tętnicze i białkomocz. Opierając się na wynikach stosowania sunitynibu jako wyłącznego leku, przeprowadzono zakończone właśnie badanie III fazy z udziałem chorych na zaawansowane NSCLC, u których po dwóch liniach chemioterapii nastąpiła progresja nowotworu. Przypdzielano ich losowo do grupy otrzymującej erlotynib z sunitynibem lub do grupy erlotynibu i placebo. Głównym punktem końcowym tego badania było OS, a wyniki są oczekiwane z niecierpliwością.

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ocenia skuteczność różnych strategii leczenia sunitynibem, również

TABELA 3

Inhibitory receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyń w monoterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca			
Autor	Lek	Mediana PSF (miesiące)	Wskaźnik odpowiedzi
Socinski i wsp. ^{9••}	Sunitynib	3,0	11%
Blumenschein i wsp. ^{10••}	Sorafenib	3,0	0
Schiller i wsp. ^{29•}	Aksytynib	5,8	9%
Natale i wsp. ³⁰	Wandetanib	3,0	8%
Gauler i wsp. ³¹	Watalanib	2,8	7%
Tan i wsp. ³²	Linifanib	2,8	7%

PSF – przeżycie bez progresji nowotworu.

podtrzymującego. Chorzy na zaawansowane NSCLC po podaniu czterech kursów skojarzonej chemioterapii są przydzielani losowo do grupy leczonej podtrzymująco sunitynibem lub do grupy obserwowanej. Trwa nabór uczestników tego badania.

WANDETANIB

Wandetanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych EGFR i VEGFR. U chorych na zaawansowane NSCLC oceniano przydatność leku w wielu wariantach. W leczeniu pierwszej linii skojarzenie karboplatyny i paklitakselu z wandetanibem nieznacznie wydłużało medianę czasu PFS w porównaniu z obserwowaną po podaniu wyłącznie chemioterapii.³⁴ Przeprowadzono też dwa badania III fazy, w których wandetanib stosowano w drugiej linii leczenia. Uczestnicy pierwszego z nich¹⁸ otrzymywali docetaksel wyłącznie lub w skojarzeniu z wandetanibem (w dawce 100 mg/24 h). Obserwowano nieznaczną, choć znamienne, poprawę mediany czasu PFS, nie odnotowano natomiast różnic w OS. W drugim badaniu¹⁹ wandetanib dodano do pemetreksedu w leczeniu drugiej linii. Stwierdzono wprawdzie poprawę PFS, ale różnica nie była znamienne statystycznie. Podczas badania III fazy³⁵ przeprowadzonego z udziałem chorych na zaawansowane NSCLC porównano bezpośrednio wandetanib z erlotynibem i wykazano porównywalną skuteczność obu leków. Podsumowując, uzyskane wyniki świadczą o aktywności wandetanibu w leczeniu chorych na zaawansowane NSCLC. Biorąc jednak pod uwagę stosunkowo niewielką skuteczność leku, wydaje się mało prawdopodobne, aby był on przydatny w rutynowym leczeniu którejkolwiek z grup chorych wymienionych powyżej. Trwa badanie III fazy porównujące wandetanib z placebo u chorych z progresją zaawansowanego NSCLC po leczeniu erlotynibem. Uzyskane wyniki mogą wpłynąć na uwzględnienie wandetanibu w leczeniu chorych z nawrotem nowotworu. Rutynowe wykorzystywanie i rejestracja wandetanibu przez FDA mogą zależeć od wyłonienia markera biologicznego pozwalającego przewidzieć skuteczność leku.

INNE NOWE INHIBITORY RECEPTORA CZYNNIKA WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ

W leczeniu chorych na zaawansowane NSCLC oceniano też przydatność wielu innych inhibitorów wielokinazowych. Podczas randomizowanego badania II fazy przeprowadzonego przez National Cancer Institute of Canada¹⁷ z udziałem chorych na zaawansowane NSCLC w pierwszej linii leczenia stosowano cediranib, potencjalny inhibitor VEGFR2, w połączeniu z karboplatyną i paklitaksellem. Stwierdzono większą skuteczność schematu zawierającego cediranib, choć w kolejnym badaniu obserwowanym profil toksyczności cediranibu spowodo-

wał konieczność zmniejszenia jego dawki do 20 mg/24 h. Innym dobrze tolerowanym lekiem jest aksytynib, który okazał się aktywny w monoterapii, a obecnie jest oceniany w skojarzeniu z chemioterapią.²⁹ Linifanib (ABT-869) jest silnym inhibitorem VEGFR2, którego aktywność w monoterapii wykazano w leczeniu chorych na zaawansowane NSCLC, a obecnie w randomizowanym badaniu II fazy oceniana jest skuteczność leku w połączeniu z chemioterapią.³² Również w randomizowanym badaniu II fazy porównywano schemat kojarzący inhibitor VEGFR, motesanib, z karboplatyną i paklitaksellem z identycznym programem chemioterapii skojarzonym z bewacyzumabem.¹⁶ Skuteczność leków zastosowanych w obu ramionach badania była podobna, choć leki doustne powodowały dodatkowe działania niepożądane. Wszystkie omawiane leki różnią się stężeniami hamującymi, dostępnością biologiczną, profilem toksyczności oraz aktywnością przeciwnowotworową. Można się spodziewać, że prowadzone obecnie randomizowane badania wykażą skuteczność co najmniej jednego z nich.

BIOLOGICZNE MARKERY PRZEPOWIADAJĄCE

Wraz z rozpowszechnieniem wykorzystywania leków przeciwnięgiennych w leczeniu chorych na nowotwory rozpoczęto intensywne badania mające na celu wyłonienie markerów biologicznych pozwalających przewidzieć skuteczność ich działania. W grupie chorych przyjmujących leki przeciwnięgienne oceniano stężenia w układzie krążenia takich czynników, jak VEGF, wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna (intracellular adhesive molecule, ICAM), fosforylacja VEGFR oraz krążące komórki śródbłonna.³⁶⁻³⁹ W badaniu ECOG 4599 wyjściowe stężenia ICAM pozwalały przewidzieć korzystne działanie schematów leczenia opartych na bewacyzumabie.³⁶ Zjawisko to obserwowano jednak w niewielkiej grupie uczestników badania i nie potwierdzono go w badaniach prospektywnych. Wyniki wielu badań wykazały, że stężenia VEGF nie pozwalają na przewidywanie korzystnej odpowiedzi terapeutycznej. U chorych na raka piersi i chorych na NSCLC dostrzeżono niedawno związek między polimorfizmami VEGF a wynikiem leczenia bewacyzumabem.^{40,41} Wydaje się, że korzystna odpowiedź na działanie bewacyzumabu występuje u chorych z pewnymi polimorfizmami VEGF. Nie wyjaśniono w pełni biologicznych przyczyn tego zjawiska i wymaga ono potwierdzenia w badaniach prospektywnych. Wyodrębnienie markerów biologicznych przewidujących reakcję na leczenie przeciwnięgienne utrudnia głównie to, że zmiany czynników zależnych od gospodarza mogą zakłócać wybiórczy wpływ tych leków na nowotwór. Na przykład zmiany stężenia VEGF i fosforylacji jego receptora obserwowano nawet u osób, które nie chorowały na nowotwór, nie można ich zatem uznać za wiarygodne czynniki przepowiadające zmiany w tkance nowotworowej.⁴²

Brak biologicznych markerów przepowiadających jest piętą achillesową leków tej klasy z powodu zawężenia wskaźnika terapeutycznego.

PODSUMOWANIE

Leczenie przeciwiangiogenne jest nową metodą postępowania u chorych na nowotwory, a jego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych. U chorych na NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy potwierdzono skuteczność bewacyzumabu, choć korzyści z jego zastosowania są niewielkie. Optymalne wykorzystanie leku zależy w dużej mierze od wyłonienia podgrupy chorych, u których okaże się on skuteczny. Mało prawdopodobne, by parametry skuteczności aktualnych leków z klasy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGF przewyższały wskaźniki skuteczności bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią. Nowe leki wywołują też dodatkowe swoiste działania niepożądane, co skłania raczej do ich stosowania w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami o ukierunkowanym działaniu. Poza lekami, dla których punktem uchwytu jest VEGF, istnieje kilka nowych leków o działaniu ukierunkowanym przeciw innym me-

diatorom procesu angiogenezy, takim jak czynnik wzrostu fibroblastów. Są one przedmiotem prowadzonych obecnie badań.⁴³⁻⁴⁵ Zaawansowane są też badania dotyczące leków uszkadzających już utworzone naczynia nowotworu.^{43,46,47} Chociaż liczba badanych leków tej klasy stwarza nadzieję na poprawę wyników leczenia, w rzeczywistości u chorych na NSCLC osiągnięcia są jak dotąd ograniczone do leczenia ukierunkowanego przeciw VEGF.

OŚWIADCZENIE

Chandra P. Belani jest doradcą i konsultantem firm Eli-Lilly, Pfizer i GlaxoSmithKline.

Suresh S. Ramalingam jest doradcą i konsultantem Genentech, Roche, Abbott i GlaxoSmithKline.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, March 2010; 22 (2): 79-85, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
- 2 Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 1991;174:1275-1278.
- 3 Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999;77:527-543.
- 4 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
 - Ocena częstości występowania nowotworów, umieralności i przeżywania chorych, a także proporcjonalnego udziału poszczególnych ośrodków w uzyskanych wynikach ogólnych.
- 5 Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 1):68-74.
- 6 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
- 7 Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-945.
- 8 Fontanini G, Faviana P, Lucchi M, et al. A high vascular count and overexpression of vascular endothelial growth factor are associated with unfavourable prognosis in operated small cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:558-563.
- 9 Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, ad-

vanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:650-656.

- Punktami uchwytu działania sunitynibu są szlaki sygnałowe VEGF i płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF). Stosowany w monoterapii wykazuje on aktywność u chorych z nawrotem NSCLC.

- 10 Blumenschein GR Jr, Gatzemeier U, Fossella F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4274-4280.
 - Sorafenib, doustny inhibitor wielokinazowy o działaniu ukierunkowanym przeciw kinazie białkowej aktywowanej mioginem/Ras/Raf/mitoginem szlaku sygnałowego kinazy (MEK) regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (extracellular signal-regulated kinase, ERK) oraz kinazom tyrozynowym receptora angiogenego VEGFR2 i receptorowi beta PDGF (PDGFRβ). Powoduje stabilizację zaawansowanego NSCLC.
- 11 Ramalingam S, Belani CP. Role of bevacizumab for the treatment of nonsmall-cell lung cancer. *Future Oncol* 2007;3:131-139.
- 12 Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191.
- 13 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
- 14 Reck M, von Pawel J, Zatlok P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.

- Skojarzenie bewacyzumabu z cisplatyną i gemcytabiną znacząco poprawiło PFS i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi u chorych na NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy.

- 15 Hanna N, Von Pawel J, Reck M, Scagliotti G. Carboplatin/paclitaxel with/without sorafenib in chemo-naïve patients with stage IIIB-IV nonsmall cell lung cancer: interim analysis from a randomized phase III trial (ESCAPE) [abstract #13]. *J Thorac Oncol* 2008;3:S268.
- 16 Blumenschein G, Kabbinavar F, Memon H, et al. Randomized, open-label phase 2 study of safety and efficacy of motesanib or bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for advanced nonsquamous nonsmall cell lung cancer [abstract #C1.4]. *J Thorac Oncol* 2009;4:S354.
- 17 Laurie S, Arnold A, Shepherd F, et al. Randomized, double-blind phase II trial of carboplatin, paclitaxel with either daily oral cediranib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, or placebo, in advanced nonsmall cell lung cancer: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [abstract #231PD]. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 8):290.
- 18 Herbst R, Sun Y, Korfee S, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a randomized, double-blind phase III trial (ZODIAC) [abstract #8003]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- 19 De Boer R, Arrieta O, Gottfried M, et al. Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a randomized, double-blind phase III trial (ZEAL) [abstract #8010]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- 20 Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with nonsmall-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5255-5261.
 - Dodanie bewacyzumabu do różnych leków cytotoksycznych lub erlotynibu wydaje się dobrze tolerowane przez chorych z przerzutami do mózgu.

- 21 Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284–3289.
- Leczenie pemetreksedem, karboplatiną i bewacyzumabem, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem i bewacyzumabem, okazało się skuteczne u chorych na zaawansowane NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy, a toksyczność była akceptowalna.
- 22 Kris M, Price K, Rusch V, et al. Phase II trial of induction and adjuvant bevacizumab with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small cell lung cancer [abstract #C6.3]. *J Thorac Oncol* 2009;4S372.
- 23 Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008;26:60–65.
- 24 Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009 Nov. 9. [Epub ahead of print]
- Podawanie bewacyzumabu w trakcie radiochemioterapii stwarza ryzyko powstania przetoki tchawiczo-przełykowej zarówno u chorych na drobnokomórkowego raka płuca, jak i u chorych na NSCLC.
- 25 Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4743–4750.
- 26 Hainsworth J, Herbst R. A phase III, multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of bevacizumab in combination with erlotinib compared with erlotinib alone for treatment of advanced non-small cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BETA). *J Thorac Oncol* 2008;3(Suppl 4):S302.
- Skojarzone leczenie drugiej linii bewacyzumabem i erlotynibem pozwala na uzyskanie poprawy PFS w porównaniu do wyłącznego leczenia erlotynibem, nie wpływa jednak na przeżycie całkowite.
- 27 Spigel DR, Greco A, Burris H, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib in previously treated advanced non-small cell lung cancer [abstract #C1.5]. *J Thorac Oncol* 2009;4:S355.
- 28 Miller V, O'Connor P, Soh C, Kabbavar F. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract #8002]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- 29 Schiller JH, Larson T, Ou SH, et al. Efficacy and safety of axitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3836–3841.
- Monoterapia aktywnym, silnym doustnym, wybiórczym inhibitorem VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3, okazała się skuteczna u chorych na zaawansowane NSCLC i była dość dobrze tolerowana, a działania niepożądane można było opanować.
- 30 Natale RB, Bodkin D, Govindan R, et al. Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:2523–2529.
- 31 Gauler T, Besse B, Meric J, et al. Phase II open-label study to investigate efficacy and safety of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) orally administered once daily or twice daily at 1,250mg as second-line monotherapy in patients (pts) with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract #7541]. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl).
- 32 Tan EH, Salgia R, Besse B, et al. ABT-869 in non-small cell lung cancer: Interim results [abstract #8074]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- 33 Schiller J, Lee JW, Hanna N, et al. A randomized discontinuation phase II study of sorafenib versus placebo in patients with non-small cell lung cancer who have failed at least two prior chemotherapy regimens (ECOG 2501) [abstract #8014]. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):8427s.
- 34 Heymach JV, Paz-Ares L, De Braud F, et al. Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5407–5415.
- W pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC dołączenie vandetanibu do paklitakselu i karboplatyny poprawiło PFS, tj. określony wcześniej punkt końcowy badania, w porównaniu z uzyskanym po zastosowaniu wyłącznie paklitakselu i karboplatyny.
- 35 Natale NB, Thongprasert S, Greco A, et al. Vandetanib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior cytotoxic chemotherapy: a randomized, double-blind phase III trial (ZEST) [abstract #8009]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- 36 Dowlati A, Gray R, Sandler AB, et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2008;14:1407–1412.
- U chorych na NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy wyjściowe stężenia ICAM mają wartość rokowniczą dla przeżycia i wartość przepowiadającą odpowiedź na chemioterapię połączoną lub niepołączoną z bewacyzumabem. Stężenia VEGF pozwalały przewidzieć odpowiedź na leczenie bewacyzumabem, nie wykazywały jednak związku z przeżyciem chorych.
- 37 Heymach J, Hanrahan E, Mann H, et al. Baseline VEGF as a potential predictive biomarker of vandetanib clinical benefit in patients with advanced NSCLC [abstract #8009]. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl).
- 38 Norden-Zfoni A, Desai J, Manola J, et al. Blood-based biomarkers of SU11248 activity and clinical outcome in patients with metastatic imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res* 2007;13:2643–2650.
- 39 Beaudry P, Force J, Naumov GN, et al. Differential effects of vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor ZD6474 on circulating endothelial progenitors and mature circulating endothelial cells: implications for use as a surrogate marker of antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 2005;11:3514–3522.
- 40 Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008;26:4672–4678.
- Po zastosowaniu bewacyzumabu u chorych na raka piersi z przerzutami stwierdzono związek między genotypem VEGF a medianą OS oraz wystąpieniem nadciśnienia tętniczego 3 lub 4 stopnia.
- 41 Zhang W, Dahlberg S, Yang D, et al. Genetic variants in angiogenesis pathway associated with clinical outcome in NSCLC patients (pts) treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: subset pharmacogenetic analysis of ECOG 4599 [abstract #8032]. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl).
- 42 Ebos JM, Lee CR, Christensen JG, et al. Multiple circulating proangiogenic factors induced by sunitinib malate are tumor-independent and correlate with antitumor efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17069–17074.
- 43 Kono SA, Marshall ME, Ware KE, Heasley LE. The fibroblast growth factor receptor signaling pathway as a mediator of intrinsic resistance to EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Update* 2009;12(4–5):95–102.
- 44 Takahama M, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, et al. Enhanced expression of Tie2, its ligand angiopoietin-1, vascular endothelial growth factor, and CD31 in human non-small cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5:2506–2510.
- 45 Naumnik W, Chyczewska E, Ossolinska M. Serum levels of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and their receptor tie-2 in patients with non-small cell lung cancer during chemotherapy. *Cancer Invest* 2009;27:741–746.
- 46 Ng QS, Goh V, Carnell D, et al. Tumor antivascular effects of radiotherapy combined with combretastatin a4 phosphate in human non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1375–1380.
- 47 Rehman F, Rustin G. ASA404: update on drug development. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:1547–1551.
- ASA404 jest lekiem ukierunkowanym przeciw unaczynieniu nowotworu, dobrze tolerowanym, który w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną okazał się obiecujący w leczeniu chorych na NSCLC. Trwa badanie III fazy potwierdzające słuszność tego spostrzeżenia.