

**156 Současná role biologické léčby nemalobuněčného bronchogenního karcinomu v České republice (přehled a vlastní výsledky).**

Skřičková J., Tomášková M.<sup>1</sup>, Vašutová I., Kaplanová J.<sup>1</sup>, Babičková L.<sup>1</sup>, Vašutová I.<sup>1</sup>, Kadlec B.<sup>1</sup>, Turčani P., Staňková Y., Nebeský T.<sup>2</sup>, Burešová L.<sup>3</sup>, Svobodník A.<sup>3</sup>

1) *Klinika nemocí plicních a tuberkulózy (KNPT)*

2) *Radiodiagnostická klinika*

3) *LF MU a FN Brno, Bohunice, Institut biostatistiky a analýzy LF a PřF MU*

**Úvod**

V celosvětovém měřítku zaujímá bronchogenní karcinom druhé místo mezi všemi zhoubnými nádory. V České republice je na prvním místě mezi zhoubnými nádory u mužů a na prvním místě v příčinách úmrtí na zhoubné nádory. Nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC) představuje 70%-75% všech bronchogenních karcinomů. Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl NSCLC diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je špatná i přes aplikovanou léčbu a i přes pokroky, které v ní byly dosaženy. Medián přežití těchto nemocných, kterých je v době stanovení diagnózy více než 50%, obvykle nepřesahuje 9-10 měsíců. Základem chemoterapeutických režimů pro klinická stadia IIIB a IV jsou za standardní léčbu považovány platinové deriváty (cisplatina nebo karboplatina) v kombinaci s některým z cytostatik III. generace (paklitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin).

Léčebné výsledky posledních let ukazují, že možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by další kombinace konvenčních cytostatik mohly nemocným s NSCLC zásadně prodloužit život. A právě z tohoto důvodu je v posledním desetiletí intenzivně studována léčba biologická, která je nazývána také léčba cílená (targeted). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se jedná o přístup na subcelulární úrovni. Proto bývá tato léčba označována jako intracelulární nebo molekulární chemoterapie. Studovaných pochodů a struktur uvnitř buňky je celá řada. Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu. Uvnitř nádorové buňky může preparát biologické léčby zasáhnout do celé řady procesů. Může blokovat podněty ke zpuštění kaskády nitrobuňčných pochodů v nádorové buňce, tedy blokovat růstový faktor, který po vazbě na specifický receptor zahájí řetězec dalších změn, jež vyústí v abnormální transkripci, inhibici apoptózy a ve stimulaci proliferace, angiogeneze a metastazování. Počátkem roku 2002 bylo připraveno více než 300 látek výhledově vhodných pro biologickou léčbu. U jedné třetiny bylo zahájeno klinické zkoušení a 15 z nich dospělo do klinické fáze 3 a jsou k dispozici jako obchodní přípravky (nejedná se pouze o bronchogenní karcinom). Preparáty biologické léčby mohou inhibovat přímo růstové faktory, inhibovat receptory pro růstové faktory, inhibovat signální přenos, telomerázy, regulační proteiny buněčného cyklu, transkripci, proteasom, mohou indukovat apoptózu, inhibovat angiogenezi, metastazování. K inhibici růstových faktorů a k inhibici jejich receptorů jsou u NSCLC využívány cetuximab (Erbix), bevacizumab (Avastin). Z inhibitorů receptorových tyrosinkináz je u NSCLC nejvíce informací o gefitinibu (Iressa), erlotinibu (Tarceva) a semaximibu (receptorové kináze VEGF). Signální přenos inhibuje onafarnib (Sarasar). Samozřejmě existují a zkoušejí se i další preparáty, ovlivňující nádorové buňky a pochody zodpovědné za růst a šíření nádoru. Zatím byla prokázána studiiem statisticky významná účinnost ve srovnání s placebem u silně předléčených pacientů s NSCLC po selhání chemoterapie pouze v případě erlotinibu a v první linii léčby u nedlaždicobuněčných karcinomů v případě bevacizumabu v kombinaci s konvenční chemoterapií. Erlotinib je v současnosti jediným inhibitorem tyrosinkinázy receptoru pro epiteliální růstový faktor (EGFR), který je v České republice registrován a kategorizován pro druhou a třetí linii léčby pokročilého nemalobuněčného bronchogenního karcinomu (NSCLC). Na našem pracovišti používáme erlotinib od konce roku 2005. V naší práci shrnujeme výsledky léčby a snažíme se označit faktory, které by mohly predikovat účinnost erlotinibu v léčbě pokročilého NSCLC.

**Soubor nemocných a metodika**

Provedli jsme rozbor výsledků léčby 47 nemocných s NSCLC, u kterých byla zahájena léčba erlotinibem v období 12/2005 – 10/2007. Objektivní dosažená léčebná odpověď byla stanovena po 4-6 týdnech od zahájení léčby a pak ještě potvrzena za dalších 28 dní od jejího dosažení (skiagram hrudníku, CT plic a mediastina, ultrazvukové vyšetření, bronchoskopie). Klinická odpověď byla posouzena již po 14 dnech léčby sledováním symptomů a klinického stavu nemocných. Protože kompletní odpověď (CR) se u nemocných v našem souboru nevyskytla, pracovali jsem se skupinou „responderů“, kterou tvořili pacienti s částečnou odpovědí (PR) a nebo stabilizovaným onemocněním (SD). U těchto nemocných jsme vyhledávali a statisticky hodnotili ty klinické parametry, které by mohly predikovat výsledky léčby. Dále bylo sledováno přežívání nemocných, délka léčby a nežádoucí účinky léčby. Soubor tvoří 25 (53,2%) mužů a 22 (46,8%) žen. Průměrný věk nemocných byl 58,4 roků, věkové rozpětí 34-81 roků. Z těchto nemocných bylo 10 (21,3) nekuřáků, 29 (61,7%) stopkuřáků a 8 (17%) kuřáků. Podle histologického typu mělo 28 (59,6%) nemocných adenokarcinom, 10 (21,3%) nemocných spinocelulární karcinom, 3 (6,4%) bronchioloalveolární karcinom, 5 (10,6%) NSCLC bez bližšího určení a 1 (2,1%) velkobuněčný karcinom. Výkonostní stav (PS) v době zahájení léčby erlotinibem byl 0 u jednoho nemocného (2,1%), 1 u 33 (70,2%) a 2 u 13 nemocných. Ve většině případů (60,5%) šlo o II. linii léčby u nemocných, kteří již dříve absolvovali standardní konvenční cytostatickou léčbu.

**Výsledky**

U 9 (2,4%) nemocných byla léčba předčasně ukončena (dříve než za 28 dnů), převážně pro závažné nežádoucí účinky léčby a tito nemocní byli z hodnocení vyloučeni. Nejlepší dosažená léčebná odpověď byla parciální remise (PR) a byla zjištěna u 10 (21,3%) ze 38 hodnocených nemocných. Stabilizace onemocnění (SD) bylo dosaženo u 17 (36,2%) nemocných. K progresi při léčbě erlotinibem došlo u 11 (23,4%) nemocných. Průměrná doba léčby u nemoci s PR byla 9,4 měsíce a u nemocných s PD 3,4 měsíce. Ženy odpovídaly na léčbu častěji (86,7%) než muži (68,7%). U nemocných s adenokarcinomem se frekvence léčebné odpovědi ve srovnání s ostatními histologickými typy významně nelišila ( $p=0,067$ ). Častější léčebnou odpověď jsme zaznamenali u nekuřáků (71,4%) a stopkuřáků (88,9%) než u kuřáků (50,0%). Ve II. linii byla PR pozorována u 40,9%, ve III. linii 6,7%, ale v první linii u žádného. U většiny nemocných byl dříve pozorován ústup aspoň jednoho z příznaků, než byla pozorována objektivní odpověď.

**Závěr**

Výsledky analýzy klinických parametrů ve vztahu k účinnosti léčby erlotinobem u 47 nemocných s NSCLC jsou u našeho souboru v souladu s publikovanými údaji z klinických studií fáze III. Dosud nebyla žádnými metodami jasně vyčleněna skupina nemocných s NSCLC, která by z léčby erlotinibem měla jednoznačně prospěch, přesto určité vstupní parametry však mohou přispět k rozhodování při výběru nemocných pro tuto léčbu (ženské pohlaví, adeokarcinom, nekuřáctví, podání ve II. linii léčby). I přes pokrok, který byl v oblasti vývoje preparátů biologické léčby zaznamenán, zůstává především pro I. linii léčby NSCLC konvenční chemoterapie s použitím cytostatik pro praktickou onkologii základním léčebným prostředkem.