

Bevacizumabbal szerzett tapasztalat nem kissejtes tüdőrákban

TAMÁSI Lilla, AGÓCS László, **MAGYAR Pál**

EXPERIENCE WITH BEVACIZUMAB IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

BEVEZETÉS – A bevacizumab (Avastin) a vascularis endothelialis növekedési faktor ellen ható rekombináns, monoklonális antitest. Jelenleg az egyetlen angiogenezisgátló gyógyszer, amely hazánkban támogatottan elérhető a tüdő adenocarcinómájában. III/B-IV stádiumú, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek első vonalban adott platinatartalmú kemoterápiás kezelése mellé adható.

ESETISMERTETÉS – Az ismertett esetben a bevacizumabkezelést több mint egy évig tudtuk alkalmazni előrehaladott adenocarcinómában szenvedő betegünkönél, mellékhatás és progresszió nélkül, jó performance-státus mellett.

KÖVETKEZTETÉS – A bevacizumab a kombinált kemoterápia hatékony kiegészítője előrehaladott tüdőadenocarcinómában.

INTRODUCTION – Bevacizumab, a recombinant anti-vascular endothelial growth factor antibody, is the antiangiogenic drug used at advanced stage of non-small cell lung cancer. It is the only antiangiogenic therapy up till now available with reimbursement in Hungary. It is indicated in the first-line, platinum-based treatment of advanced stage non-squamous non-small cell lung cancer, and used together with chemotherapy.

CASE REPORT – In this case report we present the case of a patient with advanced stage pulmonary adenocarcinoma, with a progression-free survival of more than one year with bevacizumab-docetaxel-cisplatin therapy.

CONCLUSION – Bevacizumab given together with combination chemotherapy is effective in advanced lung adenocarcinoma.

adenocarcinoma, tüdőrák, bevacizumab

adenocarcinoma, lung cancer, bevacizumab

dr. TAMÁSI Lilla, **dr. MAGYAR Pál**: Semmelweis Egyetem Budapest, Pulmonológiai Klinika/
Semmelweis University, Department of Pulmonology;
H-1125 Budapest, Diós árok út 1/C. E-mail: tamasi@pulm.sote.hu
dr. AGÓCS László: Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet/
Korányi National Institute of Pulmonology; Budapest

Érkezett: 2009. június 24. Elfogadva: 2009. augusztus 4.

A tüdőrák világszerte kiemelkedik a daganatos halálokok közül (1). A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) az összes rosszindulatú tüdődaganat mintegy kétharmadát teszi ki (2). Magyarországon a tüdőrákban szenvedő betegek száma évről évre nő, jelenleg a regisztrált tüdőrákos betegek száma 20 000. Évente mintegy 6000-7000 új beteg kerül felismerésre, tehát meglehetősen gyakori daganatos megbetegedésről van szó (3).

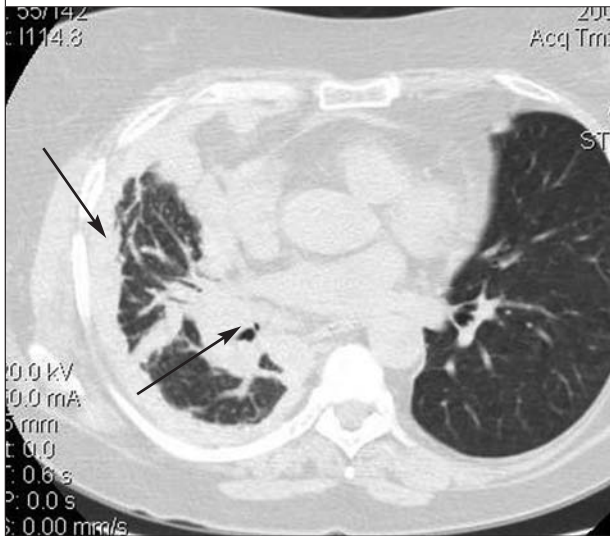
Korai stádiumban az NSCLC sebészi megoldása javasolt, az ötéves túlélés emellett 30–60% között mozog. Tekintve, hogy a legfontosabb halálokok a műtött betegcsoportban is a metasztázisok jelentkezése, az adjuváns kemoterápia IB-stádiumtól szükséges (4, 5). Az újabb készítmények (docetaxel, vinorelbin, gemci-

tabin, paclitaxel) platinaszármazékkal történő kombinált alkalmazása esetében a betegek túlélése szignifikáns mértékben emelkedik a cisplatin-etopozid kezelést kapó betegek túléléséhez viszonyítva (6). A friss NCCN ajánlás (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small Cell Lung Cancer) – a megfelelő indikációs körben – az első vonalban adott kemoterápia célzott kezeléssel történő kiegészítését javasolja: bevacizumab vagy cetuximab az első vonalban adott kombinált, platinaalapú kemoterápia mellett (7).

A vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) kulcsszerepet játszik a tumoros progresszióhoz nélkülözhetetlen angiogenezisben. A bevacizumab (Avastin) a VEGF ellen ható rekombináns, monoklonális antitest (8), jelenleg az egyetlen angiogenezisgátló gyógyszer,

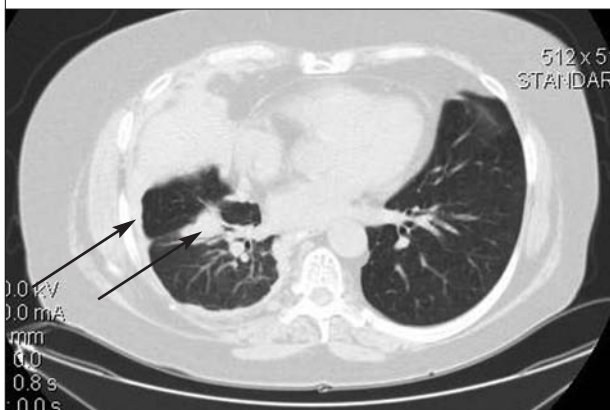
1. ÁBRA

A beteg mellkas-CT-felvétele négy ciklus kemoterápia és bevacizumabkezelés előtt



2. ÁBRA

A beteg mellkas-CT-felvétele négy ciklus kemoterápia és bevacizumabkezelés után



amely hazánkban támogatottan elérhető a tüdő adenocarcinomájában.

Esetismertetés

Az 54 éves nőbeteg első felvételére 2007 végén került sor. Soha nem dohányzott, anamnézisében a kezelést nem igénylő rheumatoid arthritistől eltekintve nem szerepelt jelentős megbetegedés. Jobb oldali vállfájdalom miatt készült mellkas-röntgenfelvételen látott, jobb oldali, alsó lebenyi infiltratum, illetve pleurális folyadék miatt vizsgáltuk. Klinikai felvételekor panasza már nem volt, a vállfájdalom nem szteroid gyulladásgátló kezelés mellett megszűnt.

Mellkas-röntgenfelvételen a jobb alsó lebeny területén 2 cm-es gócnak, valamint a jobb rekesz felett legnagyobb vastagságában mintegy 3 cm-es folyadék volt látható. A bronchoszkópia negatív eredménnyel zárult. Pleurapunctiót végeztünk több alkalommal, a

sárga punctatum exsudatumnak bizonyult, citológiai elemzése P2 eredményt adott. A pleurapunctatum immunológiai vizsgálata negatív volt.

Két alkalommal pleurabiopsziás mintát vettünk képalakító-vezérlés nélkül, amely nem igazolt malignitást. Leszívást követően a beteg pleurális fluiduma nem termelődött újra.

Mellkasátvilágítással történt ellenőrzés mellett transthoracalis tübiopsziára került sor, malignitást ez sem igazolt. A mellkas CT-vizsgálatával megállapítható volt, hogy a jobb alsó lebenyi gócnak 3 cm-esre növekedett; a folyamat háttérében autoimmun vagy malignus eredet egyaránt felmerült (1. ábra). A CT-vezérelt transthoracalis tübiopsziás minta citológiai elemzése malignitást nem igazolt.

PET-CT-vizsgálat során a jobb alsó lebenyi góc nagyobb, 3,5 cm-esnek imponált, és kifejezett FDG (fluoro-deoxi-glükóz) -halmozást mutatott, aminek alapján malignus eredet alapos gyanúja merült fel. Ismételen kevés pleurális fluidum volt kimutatható, a pleura és a folyadék is „világított” az alsó területen.

Ezt követően videoasszisztált thoracoscopos mellkasbészeti mintavétel történt, amelynek szövettana pleurális metasztázist adó pulmonalis adenocarcinoma volt, ebből K-RAS vad típust igazolt (a 2009-es TNM rendszer alapján IV. stádium) (9).

A további státusfelmérő vizsgálatok (koponya-CT, hasi CT, csontszcintigráfia) negatív eredménnyel zárultak. Onkoteam véleménye alapján – tekintettel a pleurális metasztázis jelenlétéből adódó irrezekabilitásra – a beteg első vonalban ciszplatin-gemcitabin kezelésben részesült, bevacizumabbal kiegészítve. Az első ciklus gemcitabin bekötése után egy-két perccel azonban anaphylaxia alakult ki, amely tonogén, melyprednizonon és parenterális antihisztamin adására megszűnt. Emiatt bevacizumabbal – háromhetente 7,5 mg/ttkg (600 mg) – kiegészített ciszplatin-docetaxel kemoterápiára váltottunk, amelynek négy kúráját kapta meg a beteg, és ezt követően háromhetente egy alkalommal folytattuk a bevacizumab adagolását.

A harmadik kúra bevacizumabkezelés után a mellkas-CT tumorregressziót mutatott (2 cm-es góc, kevés pleurális fluidum), és ez az állapot egy éven át fennmaradt (2. ábra). A bevacizumabot a beteg kitűnően tolerálta, általános állapota továbbra is kiváló maradt, irodai munkáját ellátta. Bevacizumabbal összefüggésbe hozható mellékhatás nem jelentkezett. A mellkas-CT-felvételen a 13. hónapban észleltünk progressziót.

Megbeszélés

Nem kissejtes tüdőrákban végzett II. fázisú vizsgálat során (n=99) carboplatin-paclitaxel kemoterápia mellett adva a bevacizumab szignifikánsan növelte a teljes túlélést a csak kemoterápiát kapó csoporthoz hasonlítva. Mellékhatásként többek között pulmonalis vérzés jelentkezett, főleg laphámsejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében (10). Ezeknek az eredményeknek az alapján a további vizsgálatokból kizárták a túlnyomóan

laphámsejtes daganatban szenvedő betegeket. Az E4599 III. fázisú vizsgálatban IIIB/IV stádiumú nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek (n=878) esetében a carboplatin-paclitaxel kemoterápia bevacizumabbal történő kiegészítése szignifikánsan hosszabb medián teljes és progressziómentes túlélést eredményezett. A kezeléssel összefüggő toxicitás magasabb volt az aktív karban (hypertensio, vérzések, proteinuria) (11). Az adatok további elemzése igazolta, hogy súlyos pulmonalis haemorrhagia azoknál a betegeknél alakult ki, akik a korábbiakban vérköpést panasztak, illetve cavitálódó tumoruk volt (12). A vizsgálatban részt vevő adenocarcinomás betegek körében végzett alcsoport-analízis szerint a bevacizumab ebben a betegcsoportban 14,2 hónapra nyújtotta a teljes túlélést a kontrollcsoport 10,3 hónapjával szemben (13).

A nemrégiben publikált AVAiL (Avastin in Lung) III. fázisú vizsgálat során csak nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek (n=1043) kerültek beválasztásra. A tüdővérzések valószínűségét csökkentendő, az E4599 vizsgálathoz képest további kizárási kritérium volt a nagyereket fogó daganat. A terápiás karok mindegyike ciszplatin-gemcitabin kemoterápiát tartalmazott, placebo (7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg), illetve bevacizumab mellett (7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg). Az elsődleges végpontként definiált progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt mindkét aktív karban, mint placebo esetén. Az objektív válaszadók aránya szintén magasabb volt az aktív karokban, mint placebo mellett. A súlyos nemkívánatos események gyakorisága minden kar esetében hasonló volt, a legalább hármassúlyosságú fokozatot elérő tüdővérzés gyakorisága 1,5% alatt volt bevacizumab mellett (annak ellenére, hogy a betegek 9%-a terápiás antikoaguláns kezelésben részesült). Az AVAiL vizsgálat következtetése alapján előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban – az alkalmazási előírásnak megfelelő indikáció esetén – az első vonalban adott kemoterápia kiegészítése bevacizumabkezeléssel szignifikáns mértékben javítja a progressziómentes túlélést (14). Jelenleg – többek között – a bevacizumab adjuváns, kemoterápiával kombinált adásának randomizált klinikai vizsgálata, valamint az EGFR-gátló cetuximab és kemoterápia mellett történő adásának vizsgálata zajlik (15).

Egy nyolc évet átfogó, a bevacizumabbal kapcsolatos klinikai vizsgálatok eredményét összesítő metaanalízis alapján igazolódni látszik, hogy a mellékhatások (proteinuria, vérzések, hypertonia) megjelenése összefüggést mutat az anamnesztikus hypertoniával, proteinuriával, thromboemboliás és cardiovascularis megbetegedésekkel, vérzésekkel (16), illetve hogy bizonyos mellékhatások meghatározott tumortípus mellett je-

lentkeznek gyakrabban (például tüdővérzés leginkább laphámrák esetén fordult elő). Különböző típusú tumorokban szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban (13 lezárt, randomizált vizsgálat és két, már kezelt agyi metasztatizáló beteget értékelő, folyamatban lévő vizsgálat) eredményeinek értékelése alapján a bevacizumab alkalmazása a 2009. március 25-én frissített alkalmazási előírás szerint már nem kontraindikált központi idegrendszeri áttétek esetén (17).

A fentiek alapján a bevacizumab alkalmazási előírása, valamint a hazai és nemzetközi szakmai ajánlások alapján a kezelésre alkalmas betegcsoport definiálása az alábbi (17):

- citológailag vagy hisztológailag igazolt adenocarcinoma vagy nagysejtes carcinoma;
- inoperábilis, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló daganat;
- III/B vagy IV. stádium (kuratív célú sugárkezelésre nem alkalmas);
- napi 2,5 ml-t elérő vérköpés nincs;
- a beteg nem részesül tartós, terápiás célzatú antikoaguláns kezelésben;
- nem áll fenn gyógyszeresen egyensúlyban nem tartható hypertonia;
- az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) státus 0-1;
- nincs tünetekkel járó (NYHA >1. fokozat) pangásos szívelégtelenség, instabil angina nem áll fenn;
- nincs veleszületett haemorrhagiás diathesis vagy szerzett coagulopathia;
- súlyos, nem gyógyuló seb, fekély, csonttörés nem áll fenn;
- nagyobb műtéti beavatkozás 28 nappal a kezelés megkezdése előtt nem történt.

A bevacizumab a III/B-IV. stádiumú, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegek első vonalbeli platinatartalmú kemoterápiás kezelése mellé adható. Az ismertett esetben a kezelést több mint egy évig mellékhatás és progresszió nélkül, jó performance-státus mellett tudtuk alkalmazni előrehaladott adenocarcinómában szenvedő betegünkönél.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket nyilvánítják a Raditec Kft. munkatársainak a CT-vizsgálatok elvégzéséért.

A bevacizumab jelenleg az egyetlen angiogenezis-gátló gyógyszer, amely hazánkban támogatottan elérhető a tüdő adenocarcinómájában.

Előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban az első vonalban adott kemoterápia kiegészítése bevacizumabkezeléssel szignifikáns mértékben javítja a progressziómentes túlélést.

IRODALOM

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004 CA. *Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
2. Ostoros Gy, Szondy K. A tüdőrák kemoterápiája. In: Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K. Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mesotheliomája. Budapest: Medicina; 2006. p. 139-65.
3. Korányi-évkönyv. www.koranyi.hu (elérés 2009. június 8.)
4. Ponn RB, Cicero J III, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, Lo Cicero, Ponn R et al (eds). General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1548-87.
5. Non-small Cell Lung Cancer Collaboration Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
6. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a tüdő rosszindulatú daganatairól, 2008. Egészségügyi Közlöny, 2008/3.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small Cell Lung Cancer, V2.2009, www.nccn.org (elérés 2009. június 5.).
8. Döme B, Magyar M. A daganatos érhálózat mint terápiás célpont nem kissejtes tüdőrákban. *Magyar Onkológia* 2008(52): 247-59.
9. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(1): 4-9.
10. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2184-91.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542-50.
12. Sandler AB, Schiller JH, Gray R, Dimery I, Brahmer J, Samant M, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1405-12.
13. Sandler A, Kong G, Strickland D, Johnson HD. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group (ECOG) Study E4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin (PC) for advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2008;3:5283.
14. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1227-34.
15. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Targeting angiogenesis in the treatment of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(10):1173-84.
16. Gressett SM, Shah SR. Ann Pharmacother. Intracacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 2009;43(3):490-501.
17. Avastin (bevacizumab) Alkalmazási Előírás. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-hu.pdf> (elérés 2009. június 8.)

MAGYARORSZÁG LEGDINAMIKUSABBAN FEJLŐDŐ EGÉSZSÉGGKÖMUNIKÁCIÓS PORTÁLJA



www.webbeteg.hu

Orvosoktól betegeknek, hitelesen

Laikusoknak szóló tartalmak a klasszikus medicina hitelességével:

- orvosok által írt, ám közérthető nyelvezetű cikkek
- egészségtudatosságot növelő interaktív alkalmazások
- kontrollt segítő „naplózás” és nyomtatási lehetőség
- széles körű adatbázisok, keresők, lexikonok

A jól tájékozott páciens együttműködőbb!

Bízzon a WEBBetegben!

