

Chemoterapia pri malígnom mezotelióme pleury

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Pri malígnom mezotelióme pleury (MMP) bol v rokoch 1983 – 2001 urobený rad štúdií fázy II s rôznymi liekmi. Na základe ich metaanalýzy bol určený prvý referenčný režim: doxorubicín a cisplatina. Ďalšia kombinácia, gemcitabín a cisplatina, vstúpila do klinickej praxe na základe výsledkov štúdií fázy II, ktoré naznačili jej prinajmenšom rovnakú aktivitu, ako mala kombinácia doxorubicín a cisplatina. Výsledky prvej štúdie fázy III uskutočnenej pri MMP boli publikované v roku 2003 a viedli k novému štandardu pre prvolíniovú liečbu: pemetrexed a cisplatina. Postupy, ktoré môžu byť zvážené pre druholíniovú liečbu zahŕňajú: opakované použitie pemetrexedu (retreatment), použitie kombinácie na báze cisplatiny (cisplatina s gemcitabínom) a monoterapiu (vinorelbín alebo gemcitabín). Prebiehajú viaceré štúdie s cieľnými biologickými liekmi, buď v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou.

Kľúčové slová: mezotelióm, chemoterapia, cisplatina, pemetrexed.

Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma

Several small phase II trials with different agents were done in malignant pleural mesothelioma (MPM) between 1983 and 2001. Based on the metaanalysis of these trials the first reference regimen, combination of doxorubicin and cisplatin, was established. Another regimen, gemcitabine and cisplatin, entered the clinical practice based on the phase II studies data, which suggested at least the same activity as seen with doxorubicin and cisplatin. Results of the first phase III trial in MPM were published in 2003 and led to the new standard for the first line treatment: combination of pemetrexed and cisplatin. The strategies, which might be considered for the second line treatment include: retreatment with pemetrexed, use of cisplatin based combination (cisplatin with gemcitabine), and single drug therapy (vinorelbine or gemcitabine). Several trials with targeted biologic therapies, either as a single drug therapy or in combination with chemotherapy are ongoing.

Keywords: mesothelioma, chemotherapy, cisplatin, pemetrexed.

Úvod

Malígnym mezotelióm pleury (MMP) je extrémne ťažko liečiteľné ochorenie a bez ohľadu na štádium pri diagnostike, mediány prežitia sa pohybujú iba medzi 9 až 17 mesiacmi (1). V porovnaní s niektorými inými hrudnými nádormi, napr. s karcinómom pľúc, je vývoj nových liečebných možností podstatne komplikovanejší, hlavne preto, že MMP je zriedkavé ochorenie a teda uskutočniť relevantné randomizované štúdie je ťažké. Problémom pre klinický výskum je však tiež skutočnosť, že u väčšiny pacientov s MMP nie je možný chirurgický zákrok pre rozsah ochorenia, vyšší vek a častú komorbiditu. S tým tiež súvisí otázka presného určenia štádia ochorenia. Určenie odpovede pri liečbe MMP zobrazovacími metódami podľa zmeny rozsahu malígnych ložísk je tiež komplikovanejšie, ako pri iných hrudných nádoroch. Na druhej strane sú známe údaje o vzostupe incidencie MMP globálne, ktoré podporili vývoj systémových liekov aj pri tomto ochorení.

Z historického pohľadu prebiehal vývoj liekov pri MMP, už z uvedených dôvodov, iba po klinické štúdie fázy II. V roku 2003 boli publikované výsledky prvej štúdie fázy III, ktorá viedla k definovaniu nového štandardu liečby a neskôr ďalších dvoch, ktoré síce podobný radikálny pokrok neznamenali, ale tiež priniesli cenné poznatky. V súčasnosti je klinický výskum (a samozrejme aj predklinický) zameraný na nové,

cielené biologické lieky, pričom však význam nestráca ani hľadanie optimalizácie použitia už známych liekov a ich kombinácií. Cieľom tohto článku je podať prehľad doterajšieho vývoja chemoterapie a naznačiť ďalšie perspektívy systémovej liečby MMP.

Chemoterapia MMP do roku 2003

Pri MMP prebiehali skúšania celého radu cytostatických chemoterapeutík od začiatku osemdesiatych rokov minulého storočia. Skúmané boli interkalačné látky (hlavne antracyklínové antibiotiká – doxorubicín, lipozomálny doxorubicín, epirubicín, deriváty antracénu – mitoxantron), alkylačné látky (cyklofosamid, ifosfamid, mitomycín), vinka alkaloidy (vindesín, vinkristín, vinblastín), podofylotoxínové alkaloidy (etoposid), deriváty platiny (cisplatina, karboplatina), antimetabolity (metotrexát, edatrexát, fluorouracil, gemcitabín) a niektoré iné. Počty pacientov v týchto štúdiách boli zväčša veľmi malé, 20 – 30 (< 15 – 62) a ich výsledky nevedli k etablovaniu širšie akceptovanej chemoterapie MMP.

Tabuľka 1. Metaanalýza chemoterapie pri malígnom mezotelióme.

Chemoterapia	N liečených	Odpoveď (%)	95 % CI
Na báze cisplatiny	547	23,2	19,7 – 26,8
Na báze doxorubicínu	213	11,3	7,0 – 15,5
Na báze cisplatiny + doxorubicínu	151	28,5	21,3 – 35,7
Iná	1409	11,6	10 – 13,3 %

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (6): 329–331

V rokoch 1998 a 1999 publikovala *European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) metaanalýzu chemoterapie MMP na základe štúdií publikovaných do roku 1995 (2). V roku 2002 ju aktualizovala o výsledky štúdií až do roku 2001. (3). Analyzovaných bolo celkom 83 štúdií. Žiadna štúdia nebola fázy III a viaceré nepublikovali údaje o prežití. Preto bola odpoveď na liečbu zvolená ako parameter analýzy. Kombinované režimy mali vyššiu odpoveď na liečbu než monoterapia (22,6 % vs. 11,6 % $p < 0,001$). Najúčinnším liekom bola cisplatina, najúčinnjšou kombináciou cisplatina a doxorubicín (tabuľka 1). Kombinácia cisplatina a doxorubicín bola preto autormi odporúčaná ako referenčná liečba (3).

V metaanalýze ELCWP boli aj dve menšie štúdie s gemcitabínom (4, 5). Bola v nich použitá monoterapia a odpoveď na liečbu bola 0 a 7,4 % (95 % CI 0 – 19 %). Kombinácia gemcitabínu a platiny však krátko potom priniesla v niekoľkých štúdiách fázy II mieru odpovedí na liečbu 16 – 48 % a mediány celkového prežitia okolo 9 mesiacov (6, 7, 8). Výsledky naznačili možnosť prekonania kombinácie cisplatin s doxorubicínom.

2003: Prvá štúdia fázy III

V roku 2003 boli publikované in extenso výsledky historicky prvej štúdie fázy III pri MMP. Porovnaný bol v nej nový viac cieľový antifolát pemetrexed v kombinácii s cisplatinou vs. cisplatina samotná (9). Dizajn štúdie je na obrázku 1.

V priebehu štúdie boli získané poznatky o priaznivom vplyve vitamínov (acidum folicum a B12) na toxicitu liečby. Došlo k úprave protokolu a suplementácia vitamínov bola poskytnutá pacientom v oboch ramenách (9). Študijná populácia sa tak rozdelila na tri skupiny:

- bez suplementácie vitamínov (liečba ukončená pred aktualizáciou protokolu),
- s čiastočnou suplementáciou (liečba začala bez, ale pokračovala s vitamínmi)
- s plnou suplementáciou (liečba začala po aktualizácii protokolu).

Výsledky štúdie (OS – celkové prežitie, PFS – prežitie bez progresie ochorenia a RR – miera odpovedí na liečbu) sú zhrnuté v tabuľke 2. Všetky parametre (OS, PFS, RR) boli v prospech dvojkombinácie.

Ďalším, veľmi dôležitým výsledkom štúdie, bolo zlepšenie dychových funkcií (vitálnej kapacity pľúc) v ramene s pemetrexedom a cisplatinou v porovnaní so samotnou cisplatinou.

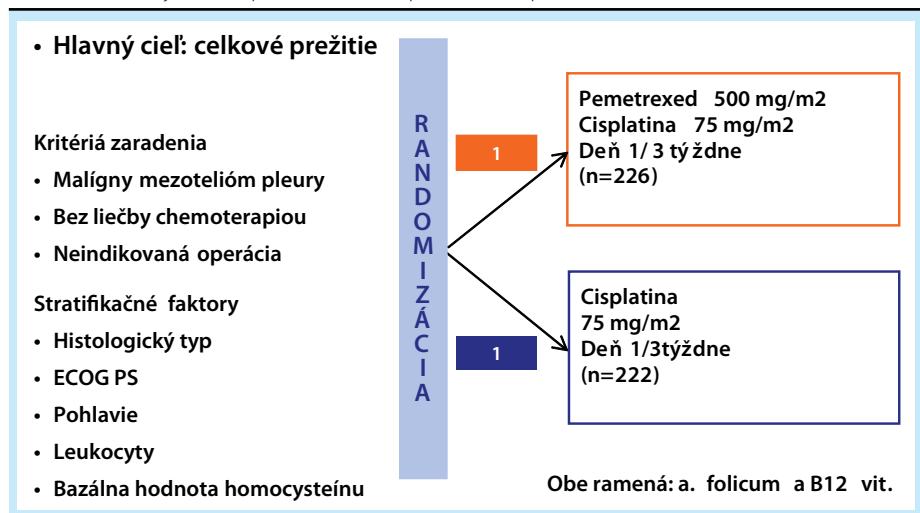
Po doplnení liečby o vitamíny (kyselina listová, vitamín B12), bola toxicita v ramene s pemetrexedom vo všeobecnosti priaznivejšia, napr. závažná febrilná neutropénia sa vyskytla iba v jednom prípade. Štúdia viedla k registrácii pemetrexedu s cisplatinou k liečbe MMP globálne a kombinácia pemetrexedu s cisplatinou sa stala prvým, všeobecne uznávaným štandardom liečby pri MMP. Priame porovnanie kombinácie cisplatina a pemetrexed s kombináciou cisplatina a gemcitabín pri malig-nom mezotelióme neexistuje. Pri karcinóme pľúc však áno. V štúdií fázy III bolo prežitie bez toxicity (CAVE! nie však prežívania bez progresie alebo celkového prežívania) v prospech pemetrexedu s cisplatinou v celej liečenej skupine, aj keď prežitie bez progresie a celkové prežitie sa oproti gemcitabínu s cisplatinou nelíšilo (zlepšenie bolo iba v podskupine s neskvamocelulárnym karcinómom). (10).

Ďalšie štúdie fázy III a vývoj po roku 2003

Výsledky ďalšej štúdie fázy III pri MMP s antifolátom raltitrexedom boli publikované v roku 2005 (11). Štúdia bola menšia, randomizovaných bolo 250 pacientov s MMP, bez plánovanej chirurgickej intervencie, k liečbe raltitrexed a cisplatina vs. cisplatina. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3. Hraničné výsledky v prospech kombinovanej liečby nevedli k zmene štandardov.

V roku 2008 boli publikované výsledky britskej štúdie MS01 (12). Randomizovaných v nej

Obrázok 1. Dizajn štúdie pemetrexed a cisplatinou vs. cisplatinou.

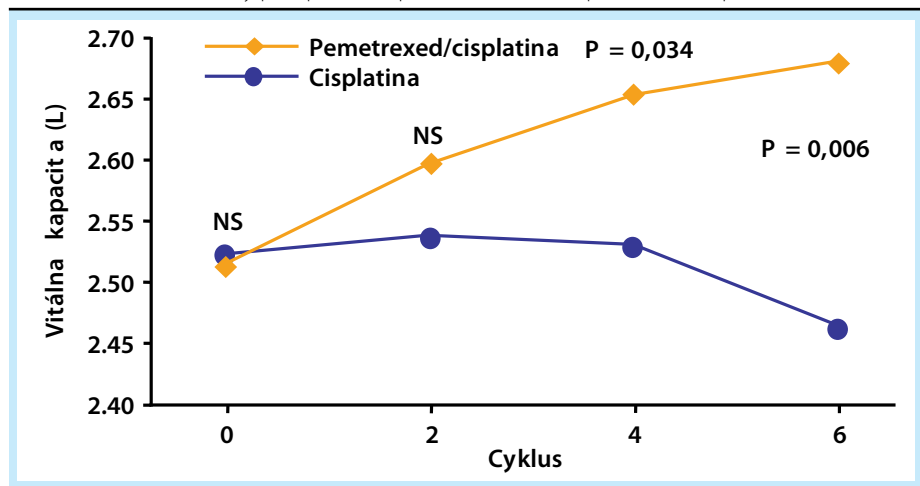


Tabuľka 2. Účinnosť liečby pemetrexed a cisplatinou vs. cisplatinou.

	Spolu	Plná suplementácia	Plná a čiastočná suplementácia
	PC : C	PC : C	PC : C
Prežitie – medián (mes)	12,1 : 9,3	12,3 : 10	13,2 : 9,4
- HR	0,77	0,75	0,71
- 1 rok (%)	50,3 : 38,0	56,5 : 41,9	54,1 : 40,9
p	0,012	0,011	0,014
Čas do progresie ochorenia			
medián (mes.)	5,7 : 3,9	6,1 : 3,9	6,1 : 4,3
Odpoveď na liečbu			
RR (%)	41,3 : 16,7	45,5 : 19,6	45,6 : 19,0

PC = pemetrexed, cisplatinou, C = cisplatinou, HR = pomer rizika, RR = miera odpovedí

Obrázok 2. Funkčné testy pľúc pri liečbe pemetrexedom a cisplatinou vs. cisplatinou.



bolo 409 pacientov, do troch študijných ramien: samotná kontrola symptómov vs. chemoterapia, buď v schéme mitomycín, vinblastín, cisplatinou alebo monoterapia vinorelbínom (obrázok 3).

Hlavným cieľom štúdie bolo zlepšenie celkového prežitia (o 3 mesiace v mediáne) pri jednom alebo druhom spôsobe chemoterapie. Dôraz bol položený aj na kvalitu života, toxicitu a ďalšie sekundárne ciele. Hlavný cieľ sa nepodarilo dosiahnuť, aj keď v ramene s vinorelbínom bolo naznačené možné zlepšenie (prežitie oproti samotnej

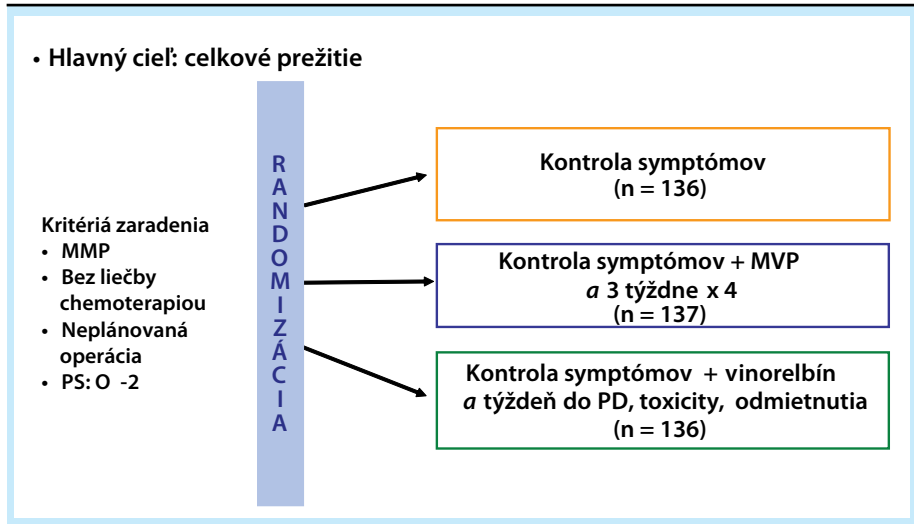
symptomatickej liečbe bolo zlepšené v mediáne zo 7,6 na 9,5 mesiacov, HR 0,80, 95 % CI: 0,63 – 1,02, p = 0,08). Počas 6 mesiacov sledovania neboli zistené preukazné rozdiely v kvalite života medzi jednotlivými skupinami štúdie. Podľa autorov štúdia naznačuje aktivitu vinorelbínu pri MMP.

Perspektívy v systémovej liečbe

Pri použití chemoterapie je dôležité definovať 2. líniu liečby. V štúdií fázy III bol naznačený úžitok opakovanej liečby monoterapiou pemetrexedom

Tabuľka 3. Raltitrexed a cisplatina vs. cisplatina, výsledky.

Výsledok	Cisplatina (n = 124)	Cisplatin + raltitrexed (n = 126)
Miera odpovedí (%)	14	24 (p = 0,056)
Medián prežitia (mes.)	8,8	11,4 (p = 0,048)
Prežitie 1 roku (%)	39,6	46,2
Neutropénia stupňa III – IV (%)	8	16

Obrázok 3. Dizajn štúdie MS01.

v skupine s dobrou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu cisplatina a pemetrexed (13). V štúdiách fázy II bola naznačená aj aktivita vinorelbínu a podobne aj kombinácie gemcitabínu s vinorelbínom (14, 15). Logicky sa tiež ponúka možnosť použiť u pacientov v dobrom stave v druhej línii iné platinové dublety s aktivitou pri MMP, napr. s gemcitabínom (16).

Aktuálne úspechy pemetrexedu v udržiavacej liečbe pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (NMBKP) naznačili možnosť úspechu podobného konceptu aj pri MMP. S nádejným výsledkom ho použila aj menšia holandská štúdia fázy II (17) a aktuálne prebieha štúdia FII v USA. Posun vpred je v súčasnosti očakávaný od vývoja cieľných biologických liekov a ich použitia v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou. V súčasnosti už prebehlo niekoľko štúdií fázy II overujúcich tento koncept, ďalšie prebiehajú. Zatiaľ neprineslo výsledky použitie inhibítorov EGFR (erlotinib, gefitinib), resp. ani kombinácie erlotinibu a bevacizumabu v 2. línii liečby a nepodarilo sa potvrdiť ani úlohu inhibície angiogenézy v randomizovanej štúdií fázy II (cisplatina, gemcitabín s alebo bez bevacizumabu) (18 – 21). Štúdia fázy II/III zameraná na význam pridania bevacizumabu k cisplatine s pemetrexedom prebieha. Skúmaný je aj talidomid. Prebieha výskum celej rady ďalších cieľných liekov z rôznych skupín (zvlášť histón-deacetylázové inhibítory, inhibícia mTOR, a ďalších), výskum imunoterapie, protinádorových vakcín a génovej liečby (22). Zdá sa však, že podobne ako v iných oblastiach onkológie, klinický výskum zaostáva za laboratórnym.

Záver

V priebehu posledného desaťročia sa podarilo zmeniť pohľad na systémovú liečbu MMP. Kľúčovým pokrokom bolo etablovanie pemetrexedu s cisplatinou ako štandardnej liečby v 1. línii. U pacientov, u ktorých dôjde k progresii po 1. línii a ktorí sú vo veľmi dobrom celkovom stave, je v úvahe niekoľko možností. Pozornosť si tu zasluhujú referenčné režimy dostupné „pred érou pemetrexedu“, hlavne cisplatina s gemcitabínom, prípadne s vinorelbínom. V úvahe je aj možnosť monoterapie gemcitabínom alebo vinorelbínom. Cieľná biologická liečba zatiaľ pri MMP nevedla k úspechom. Prebieha však celý rad ďalších klinických štúdií a ich výsledky môžu túto situáciu zmeniť.

Literatúra

1. Tsao AS, IWistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2081-2090.
2. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Lamaitre F, Louviaux I, Luce S, Pegrimcova R, Vermelyn Ph, Sculier JP. For the European Lung Cancer Working Party (ELCWP): Chemotherapy for malignant mesothelioma: A quantitative and qualitative overview of the literature. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999; 18: 1858.
3. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer.* 2002; 38, 2: 111-121.
4. Kindler HL, Millard F, Herndon JE, et al. Gemcitabine for malignant mesothelioma: a phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer.* 2001; 31: 311- 317.
5. van Meerbeeck J, Baas P, Debruyne C, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 1999; 85: 2577-2582.
6. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 25-30.

7. van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 2002; 86: 342-345.

8. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, et al. Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer.* 2003; 97: 2791-2797.

9. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2636-2644.

10. Scagliotti GV, Park K, Patil S, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 2298-2303.

11. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6881-6889.

12. Muers MF, Stephens RJ, Fisher, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2008; 371: 1685-94.

13. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1698-1704.

14. Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2009; 63: 94-97.

15. Zucali P, Garassino I, Ceresoli G, et al. Treatment with gemcitabine and vinorelbine (GEMVIN) as second-line chemotherapy in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2006; 54 (Suppl): S48.

16. Pasello G, Nicotrab S, Marullib G, et al. Platinum-based doublet chemotherapy in pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: A mono-institutional experience. *Lung Cancer.* 2011; 73: 351-355.

17. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2006; 1: 25-30.

18. Garland LL, Rankin C, Gandara DR, et al. Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2406-2413.

19. Lee CW, Anderson H, Martins H, et al. A phase II trial of gefitinib in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol.* (ASCO Meeting Abstracts) 2008; 26: 14614.

20. Jackman DM, Kindler HL, Yeap BY, et al. Erlotinib plus bevacizumab in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 2008; 113: 808-814.

21. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol.* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 25, 18S (Suppl), 2007: 7526.

22. Kelly RJ, Sharon E, Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung Cancer.* 2011; 73: 256-263.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSC.
Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzobor.sk

