

# POMEMBNEJŠE RAZISKAVE NA PODROČJU SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA

Boštjan Šeruga

Onkološki inštitut Ljubljana

## Izveček

V randomiziranih kliničnih raziskavah raziskovalci običajno primerjajo novo, preizkusno zdravljenje s standardnim zdravljenjem z namenom, da bi dokazali klinično pomembne prednosti preizkusnega zdravljenja v vnaprej definiranem primarnem cilju raziskave. Cilj vsakega zdravljenja raka je bolniku omogočiti daljše in/ali boljše življenje. Največji napredek v sistemskem zdravljenju raka v zadnjih letih so omogočila tarčna zdravila, ki so usmerjena proti specifičnim tarčam v rakavi celici.

## Uvod

Randomizirane klinične raziskave (RKR) faze III so splošno uveljavljene kot "zlati" standard za razvoj novih zdravljenj in pridobivanje podatkov o njihovi učinkovitosti. V RKR raziskovalci običajno primerjajo novo, preizkusno zdravljenje s standardnim zdravljenjem z namenom, da bi dokazali klinično pomembne prednosti preizkusnega zdravljenja v vnaprej definiranem primarnem cilju raziskave. Če izsledki RKR pokažejo, da je razlika med preizkusnim in kontrolnim zdravljenjem statistično značilna in klinično pomembna, je preizkusno zdravljenje običajno tudi odobreno za uporabo s strani regulatornih teles, kot sta na primer Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency [EMA]) in Ameriški urad za prehrano in zdravila (angl. U.S. Food and Drug Administration [FDA]).

## Cilji novih zdravljenj raka

Cilj zdravljenja raka je bolniku omogočiti daljše in/ali boljše življenje. Skladno s tem bi se učinkovitost novega zdravljenja raka v RKR morala odraziti v podaljšanju bolnikovega skupnega preživetja (angl. Overall Survival [OS]) in/ali izboljšanju kvalitete njegovega življenja. Poleg OS se včasih lahko tudi ostali cilji uporabljajo za ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja, na primer preživetje brez bolezni (angl. Disease-Free Survival [DFS]) pri zgodnjem raku in preživetje brez napredovanja bolezni (angl. Progression-Free Survival [PFS]) pri razsejanem raku,. Drugi cilji, ki temeljijo na objektivni izmeri tumorjev (to je delni/popolni odgovor in stabilna bolezen), so tumorsko naravnani in ni nujno,

da odražajo klinično pomembno korist novega zdravljenja. Bolnik, ki se mu tumorska masa zmanjša, ima pravo klinično korist od zdravljenja le v primeru, da ob tem tudi dlje živi in/ali ima boljše kvaliteto življenja. Le redko so nova zdravila za raka odobrena za uporabo na osnovi izsledkov iz kliničnih raziskav faze II, ki temeljijo na objektivnem odgovoru na zdravljenje brez jasno dokazanega izboljšanja preživetja (na primer imatinib pri c-KIT-pozitivnem napredovalem gastrointestinalnem stromalnem tumorju in krizotinib pri ALK-pozitivnem napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku) (Tabela 1).

## **Koristi novih sistemskih zdravljenj raka**

V preteklosti so bili bolniki z rakom pogosto vključeni v RKR izključno na osnovi anatomske razširjenosti rakave bolezni (npr. glede na velikost primarnega tumorja in/ali prizadetost regionalnih bezgavk pri zgodnjem raku oz. skupno tumorsko breme pri razsejanem raku). Kljub pozitivnim izsledkom številni bolniki v tako načrtovanih RKR niso imeli pomembnih kliničnih koristi od novih zdravljenj. V zadnjih letih bolje razumemo biologijo raka, kar je vsaj pri nekaterih vrstah raka tudi vodilo v razvoj t.i. tarčnih zdravil. Razvoj tarčnih zdravil predstavlja največji napredek v sistemskem zdravljenju raka, vendar niso vsa tarčna zdravila enako učinkovita. Še več, določeno tarčno zdravilo lahko kaže različno učinkovitost pri različnih vrstah raka. Nedavno smo v metaanalizi dokazali, da je velikost koristi v zadnjem desetletju odobrenih novih zdravljenj pri razsejanem solidnem raku odvisna od mehanizma delovanja preizkusnih zdravljenj. Z razdelitvijo novih zdravljenj v tri skupine ([i] tarčna zdravljenja, usmerjena proti specifični tarči, [ii] tarčna zdravljenja, usmerjena proti nespecifičnim tarčam, in [iii] kemoterapija) smo dokazali, da so zdravljenja, usmerjena proti specifični tarči, vodila v največje relativno izboljšanje skupnega preživetja (razmerje tveganj, angl. Hazard Ratio [HR] 0,69 vs. 0,78 vs. 0,84;  $p = 0,02$ ) in preživetja brez napredovanja bolezni (HR 0,42 vs. 0,57 vs. 0,75;  $p < 0,001$ ) (Tabela 1).

## **Zaključek**

Največji napredek v sistemskem zdravljenju raka v zadnjih letih predstavljajo tarčna zdravila, usmerjena proti specifičnim tarčam v rakavi celici, ki imajo dominantno vlogo v razvoju in napredovanju določene vrste raka.

**Tabela 1.** Primeri odobrenih tarčnih zdravil glede na mehanizem delovanja

Vrsta tarčnega zdravljenja	Zdravilna učinkovina	Tarča	Vrsta raka
<b>Tarčna zdravljenja, usmerjena proti specifični tarči</b>	cetuksimab	EGFR (ob nemutiranem K-ras)	Rak debelega črevesa
	imatinib§	c-KIT	GIST
	gefitinib	mutiran EGFR	Pljučni rak
	krizotinib§	ALK	Pljučni rak
	lapatinib	HER-2	Rak dojke
	sunitinib	c-KIT	GIST
	trastuzumab	HER-2	Rak dojke
	panitimumab	EGFR (ob nemutiranem K-ras)	Rak debelega črevesa
<b>Tarčna zdravljenja, usmerjena proti nespecifičnim tarčam</b>	vemurafenib§	mutiran B-Raf	Maligni melanom
	bevacizumab	VEGF	Rak debelega črevesa, rak ledvic, pljučni rak
	cetuksimab	EGFR (ne glede na status K-ras)	Rak glave/vratu, rak debelega črevesa
	erlotinib	EGFR (ne glede na prisotnost aktivirajoče mutacije)	Pljučni rak, rak trebušne slinavke
	everolimus	m-TOR	Rak ledvic
	panitimumab	EGFR (ne glede na status K-ras)	Rak debelega črevesa
	sorafenib	VEGFR, PDGFR, B-Raf	Rak jeter, rak ledvic
	sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-KIT	Rak ledvic
temsirolimus	m-TOR	Rak ledvic	

EGFR: receptor za epidermalni rastni dejavnik, GIST: gastrointestinalni stromalni tumor; m-TOR: tarča rapamicina pri sesalcih; PDGFR: receptor za trombocitni rastni dejavnik; VEGFR: receptor za žilni endoteljski rastni dejavnik

§ Imatinib in krizotinib sta bila odobrena za uporabo na osnovi kliničnih raziskav faze II in zato ti dve tarčni zdravili nista bili vključeni v našo metaanalizo. Prav tako v našo metaanalizo ni bil vključen vemurafenib, ker so izsledki RKR, na osnovi katere je bil krizotinib odobren, predstavljeni kasneje.

## Viri in literatura

1. Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J, et al. Oncogenic Targets, Magnitude of Benefit, and Market Pricing of antineoplastic drugs. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2543-9.
2. Kwak EL, Bang YL, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
4. Paul B, Chapman, Axel Hauschild, Caroline Robert et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16.