

Pomen mutacije gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč

Tanja Čufer, Tanja Ovčariček in Izidor Kern

Izvleček

Petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom je slabo, samo 12-odstotno, in se v zadnjih 15 letih ni bistveno izboljšalo. Standardno zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP), ki je danes najpogostejši tip raka pljuč, je kemoterapija na osnovi citostatika cisplatina. S tem je citostatsko zdravljenje razsejanega NDRP najbrž doseglo največ, kar je lahko. V zadnjih letih pa smo tudi pri zdravljenju NDRP priča razmahu tarčnega zdravljenja. Kot učinkovita so se izkazala tarčna zdravila, ki delujejo na receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), in to predvsem mali molekuli, zaviralca tirozinske kinaze (TKI) erlotinib in gefitinib. EGFR je transmembranski glikoprotein, ki se nahaja tako na površini zdravih kot tudi tumorskih celic različnih rakov. Pripada družini proteinov ErbB, ki vključuje 4 receptorje. Od vseh določan izraženosti EGFR se je določitev aktivirajočih mutacij gena za EGFR v primarnem tumorju izkazala za najboljši pozitivni napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi TKI. Čeprav je bila povezava med mutacijami gena za EGFR ter nekaterimi kliničnimi in patološkimi značilnostmi NDRP dokazana, pa na podlagi kliničnih in patoloških značilnosti bolnikov ne moremo zanesljivo prepoznati tistih, ki bodo imeli največjo korist od zdravljenja s TKI. Samo z določitvijo aktivirajočih mutacij gena za EGFR je mogoče prepoznati bolnike, ki bodo značilno bolje odgovorili na zdravljenje s TKI kot na kemoterapijo in pri katerih je ob zdravljenju s proti EGFR usmerjenimi TKI utemeljeno pričakovati razmeroma dolgo preživetje in dobro kakovost življenja. Zato je danes pri vseh bolnikih s pljučnim adenokarcinomom pred uvedbo prvega sistemskega zdravljenja napredovale boleznij priporočeno določanje mutacij gena za EGFR v primarnem tumorju. Na podlagi tega podatka je namreč mogoča ustreznejša izbira prvega in tudi poznejših redov sistemskega zdravljenja pri vsakem bolniku.

Uvod

V Sloveniji za rakom pljuč zbolijo 1200 ljudi na leto, več kot 1000 pa jih vsako leto umre zaradi te bolezni. Petletno preživetje teh bolnikov je slabo, samo 12-odstotno, in se v zadnjih 15 letih ni bistveno izboljšalo (2,2 %). V zadnjih dveh desetletjih je bil dosežen napredek pri zdravljenju omejene in lokalno razširjene bolezni (izboljšanje kirurških in radioterapevtskih tehnik ter kemoterapije), medtem ko se uspešnost zdravljenja razsejane bolezni ni bistveno izboljšala. Napredek je mogoče pričakovati od individualiziranega, bolniku in tumorju prilagojenega sistemskega zdravljenja.

Standardno zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) predstavlja zdravljenje s kemoterapijo na osnovi citostatika cisplatina, s čimer pa je citostatsko zdravljenje razsejanega NDRP najbrž doseglo največ, kar je

lahko. Skoraj polovica bolnikov z razširjenim NDRP odgovori na zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine, vendar so remisije običajno kratkotrajne, srednji čas do napredovanja bolezni znaša okoli 8 mesecev, srednje skupno preživetje pa samo okoli 12 mesecev. Individualizirano zdravljenje raka v pravem pomenu predstavlja zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki delujejo na tarčne molekule v rakastih celicah. Tarčna zdravila se precej razlikujejo od citostatikov. Oblikovana so zato, da bi specifično učinkovala na molekule, ki nastajajo ali pa se izražajo večinoma v rakavih celicah. Poleg tega naj ne bi poškodovale normalnih celic. Primer, kako lahko individualizirano zdravljenje izboljša preživetje bolnikov, je rak dojke, kjer se je petletno preživetje z uvedbo hormonskega zdravljenja in uvedbo proti HER 2 usmerjenega tarčnega zdravljenja v zadnjih desetletjih s 50 % povečalo na več kot 80 %. V zadnjih letih smo priča razmahu tarčnega zdravljenja tudi v zdravljenju NDRP, ki je najpogostejši tip pljučnega raka, njegov delež pa še narašča.

Do sedaj so se v zdravljenju napredovalega NDRP za učinkovita izkazala tarčna zdravila, ki delujejo na receptor za epidermalni rastni dejavnik (epidermal growth factor receptor, EGFR), predvsem proti EGFR usmerjeni mali molekuli erlotinib in gefitinib. EGFR je transmembranski glikoprotein, ki se nahaja tako na površini zdravih kot tudi tumorskih celic različnih rakov. Njegova izraženost se določa na podlagi izraženosti beljakovine ali pa gena, ki kodira EGFR, pomembna pa je tudi določitev mutacij v tem genu. Učinkovitost zdravljenja z erlotinibom in gefitinibom je velika zlasti pri bolnikih, izbranih na podlagi aktivirajočih mutacij gena za EGFR. Te mutacije vodijo v stalno aktivacijo receptorja, tudi brez liganda, zato njihova prisotnost pomeni večjo verjetnost odgovora na tarčno zdravljenje. Medtem ko zdravljenje z gefitinibom in/ali erlotinibom, zaviralcema tirozinske kinaze (TKI), usmerjenima proti EGFR, v neizbrani populaciji bolnikov z NDRP ni pokazalo bistveno boljših rezultatov od kemoterapije, pa so izsledki velikih prospektivnih kliničnih raziskav pokazali, da vodi zdravljenje s TKI v izredno dolge remisije bolezni in dobro preživetje bolnikov, zlasti če imajo potrjene aktivirajoče mutacije gena za EGFR v primarnem tumorju. Če TKI predstavljajo prvo izbiro sistemskega zdravljenja bolnikov z mutacijami gena za EGFR, je pričakovano srednje preživetje brez napredovanja bolezni okoli 13 mesecev, pričakovano srednje skupno preživetje pa kar okoli 30 mesecev.

Receptor za epidermalni rastni dejavnik

EGFR je transmembranski glikoprotein, ki se nahaja tako na površini zdravih (epitelijske in mezenhimske) kot tudi tumorskih celic različnih rakov (rak pljuč, ORL-raki, rak dojke, rak širokega črevesa idr.). Pripada družini proteinov ErbB, v kateri so 4 receptorji (HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4). V nadaljevanju bomo obravnavali le EGFR

(HER1/ErbB1). Receptor je sestavljen iz zunajceličnega dela, kamor se veže ligand, transmembranskega dela in znotrajceličnega dela, ki ima tirozinskokinazno aktivnost. Po vezavi liganda (epidermalni rastni dejavnik, EGF, ali transformirajoči rastni dejavnik, TGF α) na receptor pride do dimerizacije receptorja ter posledično do aktivacije tirozinskokinazne domene in avtofosforilacije. Avtofosforilacija receptorskega kinaznega predela sproži aktivacijo kaskade v signalnih poteh s prenosom signalov do jedra. Posledice tega so celična delitev, izognitev apoptozi in zasevanje tumorskih celic ter stimulacija angiogeneze. Zaradi mutacij je za tumorske celice značilna od vezave liganda neodvisna, stalna aktivacija EGFR (slika 1).

Metode določanja statusa EGFR

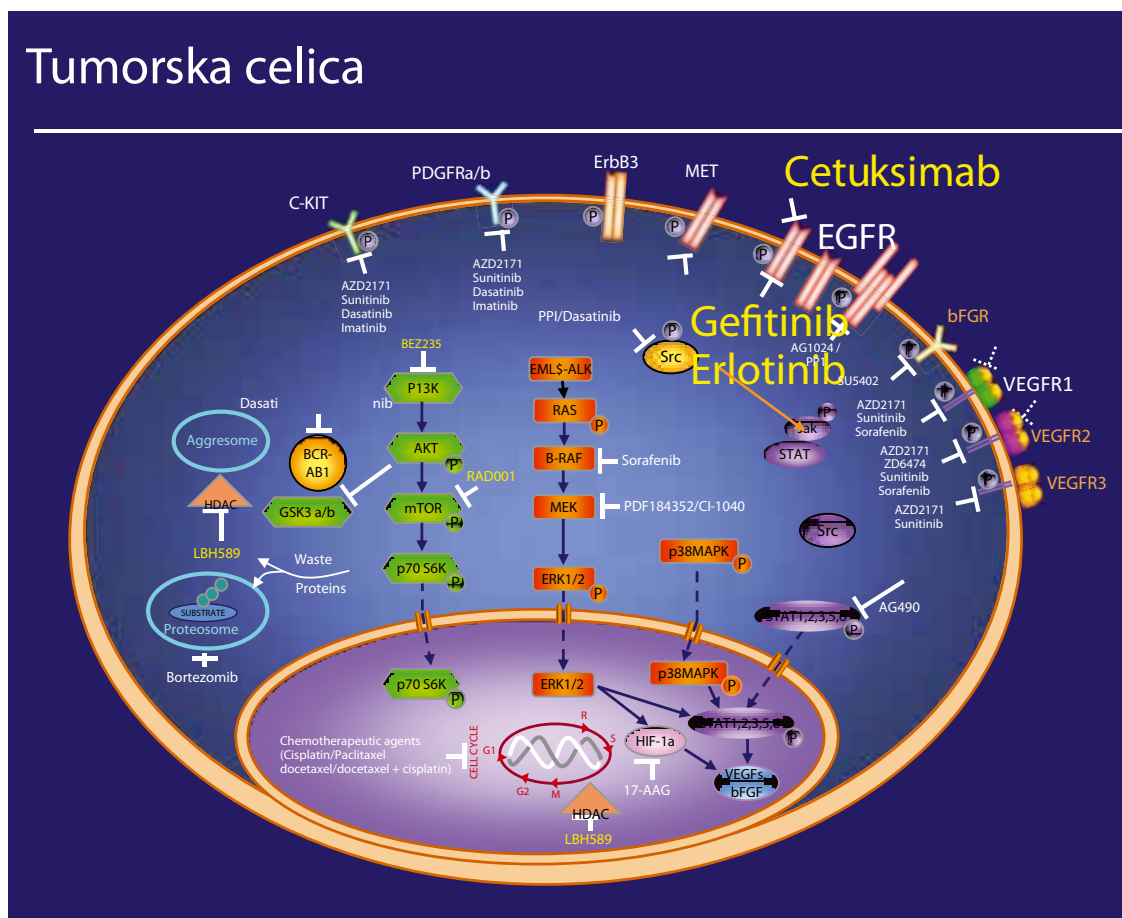
Izraženost EGFR (status EGFR) lahko določimo na različne načine. Izraženost beljakovine EGFR na membrani rakave celice določimo z imunohistokemično metodo; pri NDRP v 40 do 80 % ugotovimo čezmerno izraženost beljakovine EGFR. Z metodami *in situ* hibridizacije (fluorescenčna, srebrnitvena, kromogena) ugotavljamo morebitno pomnožitev gena za EGFR. Povečano število kopij gena za EGFR se pojavi pri okoli 40 do 50 % bolnikov z NDRP. Za dokazovanje somatskih mutacij, aktivirajočih in rezistenčnih mutacij gena za EGFR pa poznamo različne metode. Z neposrednim sekveniranjem ugotavljamo vse mutacije, z drugimi (npr. ARMS) pa samo

nekatero, največkrat klinično pomembno. Za prve presejalne metode velja, da so nekoliko manj občutljive, zanje potrebujemo večji delež tumorskega tkiva, primerne pa so za večje, dobro opremljene molekularnogenetske laboratorije z izurjenim osebjem. Druge metode so usmerjene, občutljivejše, kar pomeni, da so primerne za vzorce z manjšim tumorskim deležem v tkivu in da je njihova izvedba preprostejša. Običajno so dražje, ker slonijo na uporabi validiranih diagnostičnih testnih kitov.

Od vseh določitev statusa EGFR se je določitev aktivirajočih mutacij gena za EGFR v primarnem tumorju izkazala za najboljši pozitiven napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje NDRP s proti EGFR usmerjenimi TKI. Imunohistokemično dokazana izraženost EGFR se v kliničnih raziskavah ni izkazala kot pomemben napovedni dejavnik. Pomnožitev gena za EGFR, določena z *in situ* hibridizacijsko metodo, ima določeno pozitivno napovedno vrednost za odgovor na zdravljenje, vendar je manjša od napovedne vrednosti aktivirajočih mutacij gena za EGFR.

Mutacije gena za EGFR

Aktivirajoče mutacije gena za EGFR so prisotne pri približno 15 do 20 % bolnikov z NDRP pri belcih, v vzhodnoazijski populaciji pa je njihova prevalenca precej večja (40–60 %).



Slika 1. Mehanizem delovanja proti EGFR usmerjenih monoklonskih protiteles in zaviralcev tirozinskih kinaz.

Po podatkih kliničnih raziskav so posamezni tipi mutacij povezani z večjo občutljivostjo za TKI. To so aktivirajoče mutacije, ki so prisotne v eksonih 18 do 21. Na zdravljenje najbolje odgovorijo bolniki z mikrodelecijami v eksonu 19 in s točkovnimi mutacijami L858R v eksonu 21, ki skupaj predstavljajo najpogostejše aktivirajoče mutacije (okoli 95 %). Po drugi strani pa poznamo tudi rezistenčne mutacije, ki pomenijo odpornost proti zdravljenju s proti EGFR usmerjenimi TKI (točkovna mutacija T790M in insercije v eksonu 20). Te mutacije lahko obstajajo že pred zdravljenjem s TKI, navadno pa se razvijejo med zdravljenjem.

Dokazana je bila povezava med mutacijami gena za EGFR ter nekaterimi kliničnimi in patološkimi značilnostmi NDRP. Aktivirajoče mutacije so pogostejše pri vzhodnih azijatih, nekadilcih in ženskah. Glede na histološki tip NDRP so aktivirajoče mutacije daleč najpogostejše pri adenokarcinomu (30–60 %), medtem ko jih v ploščatoceličnem karcinomu skoraj nikoli ne dokažemo (< 1 %). Ob tem je treba poudariti, da klinične značilnosti nikakor niso zanesljiv pokazatelj mutacij gena za EGFR. V veliki španski raziskavi z več kot 2000 vključenimi bolniki so ugotavljali prisotnost mutacij gena za EGFR tudi pri kadilcih (5,8 %), moških (8,2 %) in pri NDRP, ki niso adenokarcinomi (velikocelični karcinom 11,5 % in bronhioalveolarni karcinom 23,1 %). Opisani so posamični primeri aktivirajočih mutacij gena za EGFR pri ploščatoceličnem, drobnoceličnem in adenoskvamoznem karcinomu. V vseh primerih gre za kombinirane karcinome, pri katerih je vedno prisotna adenokarcinomska komponenta, ki jo z mikroskopskim pregledom, še posebno v majhnih bioptičnih tkivnih vzorcih, ne uspemo vedno dokazati. Nekoliko večji odstotek aktivirajočih mutacij gena za EGFR v velikoceličnem karcinomu je najverjetneje povezan z žariščno diferenciacijo v smeri adenokarcinoma, česar pa morfološko pogosto ne odkrijemo. Na podlagi kliničnih in patoloških značilnosti NDRP torej ne moremo zanesljivo izbrati bolnikov, ki bodo imeli največjo korist od zdravljenja s TKI. Dokaz prisotnosti aktivirajočih mutacij gena za EGFR je najpomembnejši napovedni dejavnik odgovora na proti EGFR usmerjene TKI.

Zdravljenje z zdravili, usmerjenimi proti EGFR

Od tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti EGFR, se danes v rutinski klinični praksi uporabljajo zaviralci EGFR, ki delujejo na znotrajcelični tirozinskokinazni del receptorja, in zaviralci, ki delujejo na zunajcelični del receptorja. V zdravljenju pljučnega raka, in sicer napredovalega NDRP, sta se za učinkoviti izkazali predvsem t. i. mali molekuli oz. zaviralca tirozinske kinaze gefitinib (Iressa®) in erlotinib (Tarceva®), medtem ko o učinkovitosti zunajceličnega zaviralca, monoklonskega protitelesa cetuksimaba (Erbix®) pri zdravljenju pljučnega raka še nimamo trdnih dokazov.

Začetek uporabe malih molekul TKI, erlotiniba in gefitiniba, sega v začetek tega desetletja. Prve klinične raziskave so potekale na neizbrani populaciji bolnikov, po načelu enakega zdravljenja za vse. Prve klinične raziskave, ki so dokazale majhno korist TKI, so primerjale učinkovitost gefitiniba in erlotiniba v monoterapiji s placebom (BR.21, ISEL) pri predhodno izčrpno zdravljenih bolnikih z napredovalim NDRP. Čeprav so bili vključeni popolnoma neizbrani bolniki, jih je približno 10 % odgovorilo na zdravljenje s TKI. Tisti, ki so odgovorili na zdravljenje, so doživeli razmeroma dolge remisije in dolgo preživetje. Metaanaliza 4 raziskav (SIGN, INTEREST,

ISTANA, V-15-32), ki so proučevale učinkovitost gefitiniba v primerjavi s standardno kemoterapijo v drugi liniji zdravljenja ponovno neizbranih bolnikov z NDRP, ni pokazala značilno večje učinkovitosti gefitiniba. So pa imeli tisti, ki so prejeli gefitinib, boljše kakovost življenja. Po vseh teh raziskavah smo se še vedno spraševali, kaj je primernejši način zdravljenja za bolnike z NDRP – zdravljenje s TKI ali kemoterapija – in še zlasti, kako prepoznati bolnike, ki bodo imeli večjo korist od ene ali druge vrste zdravljenja (tabela 1).

Tabela 1. Priporočila za določanje statusa EGFR pri bolnikih z NDRP

Kateri bolnik?	– citološko in ali histološko dokazan NDRP (novo odkriti bolniki z adenokarcinomom, velikoceličnim karcinomom ali NDRP brez natančnejše opredelitve)
Kdo indicira preiskavo?	– patolog ob postavitvi diagnoze – lečeči zdravnik
Kdaj izvedemo preiskavo?	– takoj ob postavitvi diagnoze – ob napredovanju ali ponovitvi bolezni
Kateri vzorec?	1. Najlažje dostopno mesto tumorja – tkivni vzorec tumorja – BB/TBB 4- do 5-krat – igelna biopsija 3- do 4-krat 2. Celični vzorec – plevralni izliv – aspiracijska tankoigelna biopsija tumorja ali zasevka 2- do 3-krat
Kakšna fiksacija?	– takoj po odvzemu tkivnega vzorca fiksacija v 10-odstotni nevtralni pufrirani formalin Priporočeni čas fiksacije – 6–12 ur za bioptične vzorce – 8–18 ur za kirurške vzorce
Minimalna količina tumorja v vzorcu?	– 50 % (10–20 %) vitalnega tumorja za sekvenčno analizo DNK*** – 1–5 % vitalnega tumorja za ARMS – 200–400 tumorskih celic – iz parafinskega bloka odrežemo do 10 rezin, debelih 5–10 µm
Katera metoda ekstrakcije DNK?	– ni zlatega standarda, različne metode, pomembno je določiti količino in kakovost izolirane DNK
Katera preiskovalna metoda?	– ni zlatega standarda, sekveniranje ali validirani diagnostični kiti (ARMS), test mora odkriti mutacije najmanj v eksonih 19–21
Čas preiskave?	7 dni (od prejema vzorca za preiskavo do izdaje izvida)
Izvid?	– pozitiven, ob tem navedemo vrsto mutacije (npr. L858R) – negativen – nejasen/neopredeljen, ob tem navedemo vzrok in priporočilo (npr. tehnična mutacija, klinično nepomembna mutacija, premalo izolirane DNK, težava s testom)
Kje izvajamo preiskavo?	Laboratorij za citologijo in patologijo, Univerzitetna klinika Golnik (laboratorij mora zagotavljati kakovost preiskave)

V letu 2004 sta 2 raziskovalni skupini istočasno objavili izsledke o prisotnosti aktivirajočih mutacij v tirozinski-kinaznem predelu gena za EGFR pri bolnikih, pri katerih so opažali dramatičen odgovor na zdravljenje s TKI. S tem se je začelo raziskovanje napovednega pomena mutacij gena EGFR za odgovor na zdravljenje s TKI. Tumorska tkiva bolnikov, vključenih v glavne prospektivne randomizirane raziskave s TKI, so bila retrospektivno analizirana za mutacije gena za EGFR. Prisotnost aktivirajočih mutacij gena za EGFR se je izkazala za značilen napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s TKI (ISEL, INTEREST). Prva velika prospektivna klinična raziskava, ki je vnaprej predvidela ločeno analizo rezultatov učinkovitosti zdravljenja z gefitinibom in s kemoterapijo, glede na prisotnost mutacij gena za EGFR, je bila raziskava IPASS (tabela 2). Raziskava je vključila bolnike s kliničnimi značilnostmi, ki napovedujejo večjo prisotnost mutacij EGFR, in sicer azijske in nekadilce z adenokarcinomom. Načrtovana podanaliza učinkovitosti zdravljenja glede na prisotnost mutacij gena EGFR (v tej izbrani populaciji je bilo takšnih več kot 60 % bolnikov) je pokazala, da je bilo pri bolnikih z mutacijami EGFR tveganje za napredovanje bolezni za 52 % manjše, če so se zdravili z gefitinibom, kot če so se zdravili s standardno, platino vsebujočo kemoterapijo (HR = 0,48, 95 % CI 0,36–0,46, $p \leq 0,001$). Srednje preživetje brez napredovanja bolezni je bilo pri bolnikih s potrjenimi mutacijami gena za EGFR, ki so se zdravili z gefitinibom, kar 9,5 meseca, medtem ko je bilo pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, 6,3 meseca. Nasprotno pa je bil pri bolnikih brez aktivirajočih mutacij gena za EGFR v prvotnem tumorju dosežen značilno daljši čas do napredovanja bolezni pri zdravljenju s kemoterapijo. Opažanja napovednega pomena mutacij gena za EGFR za odgovor na zdravljenje z gefitinibom so nato potrdile še 3 raziskave, prav tako izvedene na azijski populaciji (First-SIGNAL, NEJ002, WJTOG 3405). V zadnji 2 raziskavi so bili vključeni samo bolniki z mutacijami gena za EGFR. Značilno boljše učinkovitost zdravljenja z drugim TKI, erlotinibom, kot s kemoterapijo pri bolnikih z mutacijami gena za EGFR je prav tako potrdila velika prospektivna klinična raziskava (OPTIMAL). V tej raziskavi so pri skupini azijskih bolnikov z aktivirajočimi mutacijami ugotovili značilno daljši čas do napredovanja bolezni pri bolnikih, zdravljenih z erlotinibom, kot pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo (13,1 meseca proti 4,6 meseca). Podobni so tudi izsledki na ASCO 2011 predstavljene evropske raziskave EURTAC, ki je proučila učinkovitost erlotiniba v primerjavi s kemoterapijo pri evropskih bolnikih z NDRP in prisotnimi mutacijami gena za EGFR. Tudi vzdrževalno zdravljenje z erlotinibom, po doseženem kliničnem odgovoru na kemoterapijo, je v raziskavi SATURN pokazala veliko večjo korist pri bolnikih z mutacijami gena za EGFR. Korist je bila vidna tudi pri celotni, na podlagi klinične učinkovitosti kemoterapije izbrani skupini bolnikov, vključenih v to raziskavo.

Zanimivo je, da bolniki z NDRP, pri katerih so v prvotnem tumorju dokazali aktivirajoče mutacije gena za EGFR, zelo dobro odgovorijo tudi na kemoterapijo. Pri njih je delež odgovora nanjo večji kot pri bolnikih brez mutacij gena za EGFR v prvotnem tumorju. To razloži tudi opažanje, da pravzaprav še nobena raziskava ni pokazala značilno boljšega skupnega preživetja bolnikov, zdravljenih s TKI, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s kemoterapijo kot prvo izbiro zdravljenja. Velika večina bolnikov, vključenih v omenjene raziskave, je namreč ob napredovanju bolezni po TKI prejela navzkrižno (cross-over) zdravljenje s kemoterapijo.

Tabela 2. Učinkovitost proti EGFR usmerjenega zdravljenja pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v primarnem tumorju NDRP, raziskave prve linije sistemskega zdravljenja.

Avtor	Raziskava	Št. EGFRmu+	Odgovor (%)	Srednje PBNB (meseci)	Srednje CP (meseci)
Mok et al.	IPASS	261	71,2 vs. 47,3	9,8 vs. 6,4 + 3,4	21,6 vs. 21,9 – 0,3
Lee et al.	First-SIGNAL	27	84,6 vs. 37,5	8,4 vs. 6,7 + 1,7	30,6 vs. 26,5 + 4,1
Mitsudomi et al.	WJTOG 3405	172	62,1 vs. 32,2	9,2 vs. 6,3 + 2,7	NP
Mae-mondo et al.	NEJGSG 002	200	73,7 vs. 30,7	10,8 vs. 5,4 + 5,4	30,5 vs. 23,6 + 6,9
Zhou et al.	OPTIMAL	186	83,0 vs. 36,0	13,1 vs. 4,6 + 9,1	NP
Rosell et al.	EURTAC	174	54,5 vs. 10,5	9,4 vs. 5,2 + 4,2	22,9 vs. 18,8 + 4,1

PBNB = preživetje do napredovanja bolezni, CP = celokupno preživetje, NP = ni podatka

Kljub učinkovitosti zdravljenja s TKI večina bolnikov z razsejano boleznijo sčasoma razvije odpornost proti temu zdravljenju in bolezen napreduje. Postavlja se vprašanje, ali bo zgodnja uporaba proti EGFR usmerjenih zdravil v dopolnilnem zdravljenju operabilnega NDRP vodila v boljše preživetje in ozdravitev. Raziskave, ki bodo odgovorile na to vprašanje, so v teku in njihove izsledke željno pričakujemo (RADIANT). Dodatno pa se že proučujejo nova tračna zdravila, dvojne in ireverzibilne zaviralce EGFR ter še druge receptorje iz družine ErbB, za katere se predpostavlja, da bodo še povečali učinkovitost proti EGFR usmerjenega zdravljenja in bodo učinkoviti tudi pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala kljub zdravljenju s TKI prve generacije, kot sta gefitinib in erlotinib. Eno takšnih zdravil je afatinib, dvojni ireverzibilni zaviralec ErbB1 in ErbB2, ki je že pokazal precej učinkovitosti (LUX- Lung).

Klinične raziskave so torej nesporno dokazale, da so aktivirajoče mutacije gena za EGFR pri bolnikih z napredovalim NDRP povezane z značilno boljšim izidom zdravljenja, če bolniki prejema gefitinib ali erlotinib, ne pa kemoterapijo. Na voljo so tudi podatki iz rutinske klinične prakse, ki ta opažanja povsem potrjujejo. V veliki španski prospektivni opazovalni raziskavi so pri bolnikih, ki so imeli v primarnem tumorju mutacije gena za EGFR in so bili zdravljeni s TKI v prvi liniji sistemskega zdravljenja, ugotavljali zelo dolgo preživetje, srednji čas do napredovanja bolezni je bil kar 14 mesecev, opazovano srednje skupno preživetje bolnikov pa 27 mesecev. Imamo tudi podatke slovenske retrospektivne analize, opravljene na 40 bolnikih z metastatskim NDRP, ki so bili med letoma 2005 in 2010 v rutinski klinični praksi na Univerzitetni kliniki Golnik zdravljeni s TKI. Takrat je izbira bolnikov za

zdravljenje s TKI potekala na podlagi kliničnih in patoloških značilnosti tumorja ter učinkovitosti predhodne kemoterapije. Pri bolnikih z naknadno potrjenimi aktivirajočimi mutacijami gena za EGFR v prvotnem tumorju je bilo preživetje brez napredovanja bolezni značilno daljše kot pri bolnikih, pri katerih v prvotnem tumorju nismo dokazali aktivirajočih mutacij gena za EGFR (22 proti 3 mesece, HR: 3,9 95 % CI 1,5–9,9, $p = 0,002$). Čas do napredovanja bolezni je bil pri bolnikih brez mutacij gena za EGFR v prvotnem tumorju izredno kratek, preteklo je samo 3 mesece. To kaže, da so bolniki, ki v prvotnem tumorju nimajo aktivirajočih mutacij gena za EGFR, neobčutljivi za zdravljenje s TKI. Po pričakovanih smo na sicer majhni skupini bolnikov potrdili, da samo klinična izbira bolnikov ne zadošča, da bi učinkovito prepoznali bolnike, ki imajo pričakovano korist od zdravljenja s TKI.

Žal se zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, usmerjenimi proti EGFR, do sedaj pri NDRP ni izkazalo za učinkovito. Dodatek cetuksimaba, monoklonskega protitelesa, ki je usmerjeno proti EGFR, je v eni od dveh velikih prospektivnih kliničnih raziskav (FLEX) sicer vodil v boljše skupno preživetje bolnikov, vendar pa druga velika prospektivna klinična raziskava (BMS 009) te koristi ni potrdila. Tudi retrospektivna analiza preživetja glede na druge molekularne označevalce, kot so izražanje EGFR, mutacije gena za EGFR, pomnožitev gena za EGFR in mutacije gena za KRAS, pri nobeni od omenjenih raziskav ni niti nakazala možnosti, da bi lahko pri NDRP na podlagi katerega koli od teh označevalcev izbirali bolnike, ki bi imeli korist od dodatka cetuksimaba h kemoterapiji. Tudi mutacije KRAS se pri NDRP niso izkazale za napovedni dejavnik odgovora na cetuksimab. Omeniti pa je treba, da so mutacije genov za KRAS in EGFR izključujoče pri NDRP. Mutacije gena za KRAS so pogostejše pri moških, kadilcih in mucinoznem tipu adenokarcinoma. Njihova pogostost je pri vseh tipih NDRP približno 20-odstotna, povezane pa so s primarno odpornostjo proti TKI.

Poleg dostopnih zdravil, usmerjenih proti EGFR, so v fazi kliničnih raziskav še številna nova, ki delujejo tudi na druge receptorje družine ErbB oz. na druge stopnje v signalni poti od EGFR do jedra in bodo v bližnji prihodnosti gotovo še bolj individualizirala in s tem izboljšala zdravljenje bolnikov z NDRP.

Sklep

Medtem ko imunohistokemični dokaz izražanja EGFR na membrani tumorske celice pri NDRP ne omogoča izbire bolnikov, ki bodo dobro odgovorili na zdravljenje, usmerjeno proti EGFR, pa z dokazom prisotnosti aktivirajočih mutacij gena za EGFR v prvotnem tumorju lahko zelo dobro odkrijemo bolnike, pri katerih lahko zares pričakujemo veliko korist zdravljenja s proti EGFR usmerjenimi TKI. Bolniki s potrjenimi aktivirajočimi mutacijami EGFR verjetno zaslužijo zdravljenje s TKI v prvi liniji sistemskega zdravljenja razsejanega NDRP. Žal za zdravljenje z monoklonskimi protitelesi, usmerjenimi proti EGFR, še ne poznamo zanesljivih molekularnih označevalcev, na podlagi katerih bi lahko vnaprej izbrali bolnike z NDRP, ki bi jim takšno zdravljenje lahko klinično koristilo.

Kot vidimo, je bila pot razvoja in umestitve TKI, usmerjenih proti EGFR, težavna. Predstavlja dober primer, kako pomembno je najprej odkriti molekularno tarčo, razviti zanesljivo in ponovljivo metodo za določanje in šele nato proučiti

učinkovitost tarčnega zdravljenja pri tako izbrani populaciji bolnikov. V nasprotnem primeru lahko traja desetletje in več, da dobimo metodo, s katero lahko prepoznamo bolnike, ki bi imeli največjo možno korist od nekega tarčnega zdravljenja. Zdravljenje bolnikov po načelu enakega zdravljenja za vse v današnji dobi, ko je določanje nekaterih označevalcev že rutinsko, ni sprejemljivo. Samo z individualiziranim zdravljenjem bomo dosegli, da bodo dobili učinkovita zdravila bolniki, ki bodo imeli od takega zdravljenja največjo pričakovano korist, in čim manj bolnikov, ki bodo imeli od zdravljenja samo škodo zaradi neželenih učinkov. Zato je pri vseh bolnikih, predvsem pa pri bolnikih s pljučnim adenokarcinomom, danes priporočeno določanje mutacij gena za EGFR v primarnem tumorju pred uvedbo prvega sistemskega zdravljenja napredovale bolezni. Na podlagi tega podatka je mogoče ustreznejše načrtovanje prvega in tudi poznejših redov sistemskega zdravljenja pri vsakem bolniku.

Viri

1. Capuzzo F, Cuileanu T, Stelmakh L, Cicens A, Szczesna E, et al. SATURN: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521–9.
2. Čufer T. Individualizirano sistemsko zdravljenje pljučnega raka: realnost ali utopija. *Onkologija* 2010, 14: 111–115.
3. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 744–52.
4. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, Cortinovis D, Capuzzo F, Mok T. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation: Implications for clinical practice and open issues. *Lung Cancer* 2011; 72: 3–8.
5. Kern I, Rot M, Čufer T. Določanje EGFR statusa. V: Triller N, urednik. Zbornik sestanka Kardiološke bolezni in rak pljuč; 2010 dec 10-11; Laško. Laško: Združenje pnevmologov Slovenije 2010; 1–3.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2380–2388.
7. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92: 131–139.
8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–128.
9. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
10. Pirker R, Herth FJF, Kerr, Filipitis M, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol* 2010, 5: 1706–1713.
11. Register raka Republike Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 2007, Ljubljana 2010.
12. Rosell R, Moran T, Queralt C, Cardenal F, Camps S, et al. Screening for epidermal growth factor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–967.
13. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–98.
14. Shepherd FA, Douillard J, Fukuoka M, et al. Comparison of gefitinib and docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Meta-analysis from four clinical trials [abstract] *J Clin Oncol*. 2009; 27 (Suppl): S15.
15. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X, et al: Erlotinib versus chemotherapy in first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG 0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011 (Epub ahead of print).