

## Individualizirano sistemsko zdravljenje pljučnega raka: realnost ali utopija?

Tanja Čufer

### Povzetek

Pljučni rak je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških in pri ženskah. Incidenca in umrljivost zaradi pljučnega raka pri ženskah narašča, medtem ko pri moških v razvitem svetu že stagnira. V Sloveniji na leto zboli že več kot 1000 bolnikov. Petletno preživetje se je v zadnjih 15 letih podaljšalo samo za 2,2 %. Napredek v zdravljenju je pričakovati od individualiziranega, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojenega sistema zdravljenja.

V prispevku so opisane možnosti individualiziranega zdravljenja pljučnega raka – bolnikovim lastnostim (starosti, zmogljivosti, spremljajočim obolenjem) prilagojenega zdravljenja in molekularnim značilkam bolnikovega tumorja prilagojenega citostatskega in tarčnega zdravljenja nedrobnoceličnega pljučnega raka. Podan je podroben pregled dosedanjih izsledkov učinkovitosti tarčnega zdravljenja s proti EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) in proti VEGF (žilni rastni dejavnik) usmerjenimi zdravili. Prikazane pa so tudi smeri razvoja tega zdravljenja. Pričakovati je, da bo individualizirano zdravljenje v bližnji prihodnosti bistveno izboljšalo učinkovitost sistema zdravljenja nedrobnoceličnega pljučnega raka. Zavedati pa se moramo, da je za učinkovito individualizirano sistemsko zdravljenje treba znati molekularne tarče dobro opredeliti, zanesljivo določiti, uporabo tarčnih zdravil pa prilagoditi posameznemu bolniku.

### Uvod

Pljučni rak je drugi najpogostejši rak moških in vedno pogostejši rak žensk ter najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Medtem ko se incidenca pri moških umirja, je pri ženskah v porastu. Za pljučnim rakom v Sloveniji na leto zboli okoli 800 moških in 300 žensk (1). Učinek protikadilskih ukrepov na upad incidence pljučnega raka lahko pričakujemo šele v naslednjem desetletju, v kratkem pa lahko pričakujemo, da bo incidenca pri ženskah večja, pri moških pa nespremenjena.

Preživetje bolnikov s pljučnim rakom je slabo in se v zadnjem desetletju ni bistveno spremenilo. Petletno relativno preživetje se je v zadnjih 15 letih podaljšalo le za 2,2 %; za zbolele v Sloveniji v letih 2000 do 2002 je bilo 10-odstotno (1). Preživetje bolnikov s pljučnim rakom v Sloveniji je povsem primerljivo z evropskim povprečjem. Boljše preživetje je opazno predvsem pri lokalizirani in lokalno razširjeni, manj pa pri razsejani bolezni. Izboljšanje preživetja pri lokalizirani in lokalno razširjeni bolezni je posledica izpopolnjenih kirurških in anestezijskih tehnik, uvedbe obsevanja in dopolnilne kemoterapije. Kljub uporabi kemoterapije in novim citostatikom pa se petletno preživetje bolnikov z razsejanim pljučnim rakom ni bistveno izboljšalo. Kemoterapija na bazi platine, ki je že več kot desetletje standardno zdravljenje razsejanega raka, je pri pljučnem raku le zmerno učinkovita. Na

zdravljenje s kemoterapijo sicer odgovori veliko, kar okoli 80 % bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom in okoli 30 do 50 % bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, vendar pa je zazdravitev kratkotrajna in pri obeh vrstah pljučnega raka v povprečju traja le okoli 5 mesecev, srednje preživetje pa je okoli 10 mesecev (2). Napredek v zdravljenju lahko pričakujemo od individualiziranega, vsakemu bolniku in njegovemu tumorju prilagojenega sistema zdravljenja.

### Individualizirano sistemsko zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka

Individualizirano sistemsko zdravljenje raka pomeni, da je zdravljenje prilagojeno vsakemu bolniku, njegovi starosti, splošnemu stanju, spremljajočim boleznim, predvsem pa biološkim značilkam njegovega tumorja. Primer, kako močno lahko individualizirano zdravljenje izboljša preživetje, je rak dojke. Preživetje bolnic s tem rakom se je v zadnjih nekaj desetletjih s 50 % izboljšalo na več kot 80 % (1). Na to je pomembno vplivalo prav individualizirano zdravljenje. Že v 70. letih se je pri raku dojke začel določati molekularni označevalec, imenovan estrogenski receptor (ER). Bolnice z ER v tumorju so bile deležne do sedaj najučinkovitejše sistemske terapije raka, hormonske terapije, ki je rešila življenje milijonom žensk z rakom dojke po vsem svetu. Dodatno se je v zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke na prelomu stoletja uvedlo prav tako zelo učinkovito proti označevalcu HER2 usmerjeno tarčno zdravljenje, ki je še izboljšalo učinkovitost zdravljenja. Pri zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDRP) se kemoterapija že od nekdaj prilagaja starosti, splošnemu bolnikovemu stanju in spremljajočim boleznim. V zadnjih letih pa smo pričali velikemu razmahu znanja na področju individualizirane, molekularnim lastnostim tumorja prilagojene kemoterapije in tarčnega zdravljenja (tabela 1). Z uvedbo bolnikovim lastnostim in biološkim lastnostim tumorja prilagojenega tarčnega zdravljenja se je preživetje bolnikov z NDRP začelo izboljševati. V fazi kliničnih raziskav pa so še številna obetavna tarčna zdravila, ki bodo v bližnji prihodnosti gotovo značilno izboljšala učinkovitost zdravljenja NDRP. Pri drobnoceličnem pljučnem raku tega napredka žal še ni zaznati.

### Bolnikovim lastnostim prilagojeno zdravljenje

Sistemsko zdravljenje je bilo že takoj, ko se je začelo uporabljati za zdravljenje pljučnega raka, individualizirano in prilagojeno bolnikovim lastnostim. Izsledki prvih raziskav sistema zdravljenja pljučnega raka so pokazali, da bolniki s slabšim stanjem zmogljivosti (angl. performance status, PS), okrnjenim ledvičnim in/ali jetrnim delovanjem ter spremljajočimi obolenji nimajo tolikšne koristi od kemoterapije kot mlajši bolniki z dobrim PS in brez spremljajočih obolenj. Vsa ta stanja povečajo tveganje za neželene učinke kemoterapije.

Spremljajoča srčna ali pljučna bolezenska stanja, ki so pri bolnikih s pljučnim rakom pogosta, značilno povečajo možnosti neželenih učinkov in hudih zapletov kemoterapije. Trend k slabšemu preživetju pri slabem PS, ki pri rakavih bolnikih odraža obseg boleznin in spremljajoča stanja, so pokazale posamezne raziskave in tudi metaanaliza 16 prospektivnih, randomiziranih raziskav zdravljenja razsejanega NDRP s kemoterapijo (3). Nesporen pomen dobrega PS za učinkovitost kemoterapije pa je bil zaznan v raziskavah dopolnilne kemoterapije NDRP. V veliki mednarodni raziskavi IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) je dopolnilna kemoterapija pokazala značilno korist samo pri bolnikih z dobrim PS (0 ali 1), že pri bolnikih s PS 2 pa je ni bilo (4). Danes velja pravilo, da naj bolniki s PS več kot 2 ne bi prejeli kemoterapije za razsejano bolezen, dopolnilno kemoterapijo pa svetujemo samo bolnikom z dobrim PS (0 ali 1).

**Tabela 1.** Individualizacija sistemskega zdravljenja pljučnega raka.

Prilagoditev zdravljenja	Lastnosti
glede na bolnikove lastnosti	starost stanje zmogljivosti (performance status, PS) spremljajoča obolenja delovanje jeter delovanje ledvic
glede na lastnosti tumorja	<i>Prilagoditev kemoterapije</i> patološki tip tumorja izraženost encima ERCC1  <i>Tarčno zdravljenje</i> proti EGFR usmerjeno zdravljenje proti VEGF usmerjeno zdravljenje proti IGF-R1 usmerjeno zdravljenje proti kinazi MET usmerjeno zdravljenje proti proteinu EML4-ALK usmerjeno zdravljenje

Glede starosti kot napovednega dejavnika učinkovitosti kemoterapije NDRP so mnenja različna. Izsledki posameznih raziskav in metaanalize učinkovitosti kemoterapije pri razsejani boleznin kažejo, da starost ne vpliva na učinkovitost kemoterapije (3), medtem ko izsledki zdravljenja z dopolnilno kemoterapijo kažejo na trend slabše učinkovitosti pri starejših od 65 let (4). Izsledki najnovejše metaanalize dopolnilnega zdravljenja NDRP, v katero so bili zajeti samo bolniki z omejeno bolezninjo, niso pokazali, da bi starost značilno vplivala na učinkovitost dopolnilne kemoterapije; vsi bolniki, ne glede na starost, so imeli okoli 4-odstotno absolutno korist od kemoterapije (5). Vedno bolj prevladuje spoznanje, da samo starost pri nobenem raku ne sme biti merilo pri odločanju za kemoterapijo. Vsekakor pa se je treba zavedati, da so starostniki zelo občutljiva (angl. fragil) populacija s številnimi spremljajočimi stanji in bolezninmi, ki se lahko pokažejo prav ob kemoterapiji ali šele ob njej, in izničijo ali celo poslabšajo učinkovitost zdravljenja. Prav pri pljučnem raku, za katerim zbolevalo starejši (srednja starost bolnikov je okoli 65 let) s številnimi spremljajočimi bolezninmi, kot sta KOPB in srčno popuščanje, je treba zdravljenje s sistemsko kemoterapijo, gotovo pa tudi z biološkimi zdravili, skrbno prilagajati bolnikovemu splošnemu stanju in spremljajočim obolenjem. Neučin-

kovitost dopolnilnega zdravljenja v raziskavi IALT po več kot 5 letih opazovanja je verjetno posledica pogostih spremljajočih stanj in obolenj, ki so se s kemoterapijo poslabšala in so vodila v značilno večjo umrljivost zaradi spremljajočih stanj v skupini bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo (4).

### Individualizirana kemoterapija

Kemoterapija ni tarčno zdravljenje, čeprav deluje na točno določene mehanizme v rakavi celici, kot so poškodbe DNK, delitveno vreteno in še drugi. Še pred nekaj leti tudi ni bilo mogoče izbrati kemoterapije na podlagi molekularnih označevalcev tumorjev. Zadnja leta pa se prav pri pljučnem raku pojavljajo podatki, da bi lahko na podlagi nekaterih molekularnih lastnosti rakave celice napovedali učinkovitost kemoterapije pri posameznem bolniku in tako prek individualizacije kemoterapevtskega zdravljenja povečali njegovo učinkovitost. Takšen označevalec je ERCC1 (angl. excision repair cross-complementation 1), eden ključnih encimov za popraviljanje poškodb DNK, ki jih povzročajo zdravila na osnovi platine. Majhno izražanje proteina in gena ERCC1 je pri sistemsko nezdravljenih bolnikih povezano s slabšo prognozo, medtem ko majhna izražena tega popravljenega gena pri bolnikih z NDRP, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi platine, napoveduje boljši odgovor na zdravljenje in daljše preživetje. Majhna izražena proteina ERCC1 je bila značilno povezana z boljšim odgovorom na zdravljenje in daljšim preživetjem po kemoterapiji, tako pri razsejani boleznin kot v dopolnilnem zdravljenju (6, 7). Prospektivne randomizirane raziskave, ki bodo dale nesporen odgovor na vprašanje, ali je ERCC1 napovedni dejavnik za odgovor na kemoterapijo s platino in ali omogoča individualizirano kemoterapijo pri NDRP, so v teku. Tumor pa ima še 2 molekularni lastnosti. Izražena encima RRM1, ki je prav tako vključen v popraviljanje DNK, in izražena encima TS, ki vpliva na aktivnost citostatikov iz skupine antimetabolitov z antifolatno aktivnostjo, kot je pemetreksed, se kažeta kot možna napovedna dejavnika za odgovor na citostatsko zdravljenje pljučnega raka.

Izsledki velike prospektivne klinične raziskave zdravljenja napredovalega NDRP s kemoterapevtsko shemo platina in gemcitabin v primerjavi s shemo platin in pemetreksed kažejo, da je shema, ki vsebuje pemetreksed, značilno učinkovitejša pri nekaterih patoloških vrstah NDRP, in sicer pri adenokarcinomu in pri velikoceličnem pljučnem raku. Zdravljenje s pemetreksedom je pri bolnikih s temi vrstami NDRP za 19 % zmanjšalo tveganje smrti zaradi raka in značilno podaljšalo srednje preživetje bolnikov (11,8 proti 10,4 meseca) (8). Podobna opažanja izhajajo še iz raziskave podaljšane zdravljenja s pemetreksedom in kažejo na možnost različne učinkovitosti posameznih citostatikov pri nekaterih patoloških vrstah NDRP, kar pa je nedvomno povezano z nekaterimi molekularnimi lastnostmi posameznih tumorjev. Predklinične raziskave so pokazale večjo izražena encima timidilat sintetaze v planocelularnem karcinomu, kar razloži manjšo učinkovitost pemetrekseda, ki je citostatik z antifolatno delovanjem, pri teh rakih.

Pričakujemo torej lahko, da bo kmalu mogoče do neke mere individualizirati citostatsko zdravljenje pljučnega raka, kar bo bolnikom nedvomno prihranilo neželene učinke, ki jih ima za vse bolnike enako zdravljenje, in izboljšalo do sedaj razmeroma skromne uspehe citostatskega zdravljenja tega raka.

## Tarčno zdravljenje

Pravo individualizirano zdravljenje katerega koli raka predstavlja tarčno zdravljenje z biološkimi tarčnimi zdravili, ki delujejo na določen molekularni označevalec v rakavi celici. Celične signalne poti, ki so v tumorski celici navadno čezmerno izražene, vodijo v nenormalno proliferacijo, preživetje in zasevanje tumorskih celic ter v povečano tvorbo tumorskega žilja, ki je predpogoj za nekontrolirano rast in zasevanje tumorskih celic. Te poti se začnejo na površini celice z receptorji. Za NDRP sta pomembni predvsem dve družini receptorjev: EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) in VEGFR (receptor za žilni rastni dejavnik). V zadnjem času pa se kaže pomen še dveh receptorjev, in sicer IGF-1R (inzulinski rastni receptor) in MET (kinazni receptor MET). Vežava ligandov na receptorje sproži aktivacijo signalnih poti. To je tudi mesto delovanja monoklonskih protiteles, ki se uporabljajo kot tarčno zdravljenje raka, saj z zasedanjem tega dela preprečujejo aktivacijo signalnih poti. Znotrajcelična komponenta receptorjev deluje kot encim tirozin kinaza, ki s fosforilacijo receptorja ali znotrajceličnih molekul aktivira različne celične signalne poti. Najbolj znani sta PI3K in MAPK, ki ju lahko aktivira tudi protein EML4-ALK. Male molekule, t. i. tirozin kinazni inhibitorji, so tarčna zdravila, ki delujejo na znotrajcelični del receptorjev ali kjer koli na nižjih ravneh signalnih poti.

**Tabela 2.** Danes uporabljena tarčna sistemska zdravila za nedrobno-celičnega raka pljuč.

Oblika zdravila	Tarča	Zdravilo
monoklonalna protitelesa	EGFR	cetuksimab (Erbix®)
	VEGF	bevacizumab (Avastin®)
male molekule	EGFR	erlotinib (Tarceva®)
	EGFR	gefitinib (Iressa®)

EGFR = receptor za epidermalni rastni dejavnik, VEGF = žilni rastni dejavnik

Pri pljučnem raku so bila do sedaj učinkovita tarčna zdravila, ki delujejo na EGFR, in zdravila, ki delujejo na VEGF (tabela 2). Med zdravili, ki delujejo na receptor EGFR, sta bili učinkoviti predvsem mali molekuli gefitinib in erlotinib (za pregled glej vir 9) (tabela 3). Zdravljenje z erlotinibom izboljša srednje preživetje bolnikov z NDRP, ki imajo na membrani rakave celice izražen protein EGFR, in sicer tako pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z več linijami kemoterapije, kot tudi v obliki vzdrževalnega zdravljenja po končani kemoterapiji prvega reda. Bistveno izboljšanje v preživetju bolnikov pa je z erlotinibom mogoče doseči pri bolj izbrani populaciji bolnikov z NDRP, to je pri bolnikih z mutacijami EGFR. Pri tako izbranih bolnikih je v prvi in v drugi liniji zdravljenja mogoče doseči zelo dolgo srednje preživetje brez napredovanja bolezni (10–14 mesecev), pa tudi daljše celotno preživetje (27 mesecev). IPASS je velika prospektivna randomizirana klinična raziskava tretje faze, ki je prva pokazala veliko učinkovitost proti EGFR usmerjenega tarčnega zdravljenja. V zdravljenju napredovalega NDRP z mutacijami EGFR so uporabili gefitinib, in to v prvi liniji zdravljenja. Tveganje, da bi bolezen napredovala, je bilo pri bolnikih z mutacijami EGFR pri zdravljenju z gefitinibom za 52 % manjše kot pri kemoterapiji (HR

= 0,48, 95 % CI = 0,36–0,64,  $p < 0,001$ ) (10). V raziskavi IPASS se je zdravljenje z gefitinibom pri EGFR-mutiranih bolnikih izkazalo za značilno boljše od standardne kemoterapije tudi v deležu bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje, in v kakovosti življenja. Delež bolnikov z mutacijami EGFR v raziskavi IPASS, ki je vključevala azijsko populacijo, je bil okoli 60-odstoten. V naši populaciji pa se te mutacije v primarnem tumorju pojavljajo pri okoli 15 % bolnikov z NDRP. Poleg azijske rase več mutacij EGFR v primarnem tumorju napovedujejo še adenokarcinom, ženski spol in nekadijski status. Opažanje raziskave IPASS, da aktivirajoče mutacije v eksonu 19 ali eksonu 21 pomenijo značilno boljši odgovor na zdravljenje z malo molekulo gefitinib kot na kemoterapijo, so se do sedaj potrdile še v 3 prospektivnih randomiziranih raziskavah (NEJ002, WJTOG 3405, First-SIGNAL) (tabela 4). Delno naj bi boljši odgovor na zdravljenje z gefitinibom in/ali erlotinibom nakazovale tudi amplifikacije gena, določene po metodi FISH ali SISH (takšnih je okoli 40 % NDRP), vendar pa je napovedna vrednost tega pogostejše pozitivnega testa za odgovor na zdravljenje manjša od potrditve mutacij EGFR. Izraženost proteina EGFR, amplifikacija gena in tudi mutacije EGFR se lahko pojavijo pri vseh patoloških tipih NDRP, vendar so daleč najpogostejše pri adenokarcinomu. Čeprav je delež bolnikov z EGFR-mutacijami v celotni populaciji bolnikov s pljučnim rakom razmeroma majhen, pa predstavlja zdravljenje z erlotinibom ali gefitinibom bistven napredek v zdravljenju NDRP in velja za terapijo prve izbire pri bolnikih z dokazanimi EGFR-aktivirajočimi mutacijami v primarnem tumorju.

**Tabela 3.** Učinkovitost tarčnega zdravljenja NDRP (izsledki raziskav faze III prve linije zdravljenja).

Raziskava	Število bolnikov	Zdravila	PBNB (mes.)	CP (mes.)
IPASS	1217	gefitinib	5,7	1,6
		karboplatin/paklitaksel	5,8	17,3
SATURN	1949	erlotinib (vzdrževalni) po KT	12,3 tedna	NZ
		placebo po KT	11,1 tedna	
FLEX	1125	cisplatin/vinorelbin + cetuksimab	4,8	11,3*
		cisplatin/vinorelbin	4,8	10,1
BMS099	676	karboplatin/taksan + cetuksimab	4,4	9,7
		karboplatin/taksan	4,2	8,4
AVAiL	1043	cisplatin/gemcitabin + beva (7,5 mg)	6,8*	13,6
		cisplatin/gemcitabin + beva (15 mg)	6,6*	13,4
		cisplatin/gemcitabin	6,2	13,1
ECOG	4599 878	karboplatin/taksan + bevacizumab	6,2*	12,3*
		karboplatin/taksan	4,5	10,3
ESCAPE	926	karboplatin/taksan + sorafenib	4,6	10,7
		karboplatin/taksan	5,4	10,6

KT = kemoterapija, PBNB = preživetje brez napredovanja bolezni, CP = celotno preživetje; NZ = še ni znano, \* = značilna razlika v preživetju

Učinkovitost malih molekul (erlotinib, gefitinib) v dopolnilnem zdravljenju NDRP še proučujejo. Na letošnjem srečanju ASCO (American Society of Clinical Oncology) so bili pred-

stavljene negativni izsledki raziskave NCIC CTG BR.19, ki je raziskovala dopolnilno zdravljenje z gefitinibom. Vendar pa je treba vedeti, da je bila raziskava spet narejena po sistemu enakega zdravljenja za vse, vključeni so bili namreč bolniki z NDRP ne glede na patohistološki tip in ne glede na izraženost gena EGFR. Povprečno je dopolnilno zdravljenje z gefitinibom trajalo samo 4 mesece, kar je gotovo premalo, da bi bilo katero koli dopolnilno zdravljenje učinkovito. Zato vsi z zanimanjem čakamo izsledke raziskave RADIANT, ki obravnava dopolnilno zdravljenje NDRP z erlotinibom. Žal je tudi za vključitev v to raziskavo zadostoval samo imunohistokemično potrjen protein EGFR, ki pa se, kot je bilo že povedano, pojavlja pri veliki večini NDRP in je zelo nespecifičen napovedni dejavnik odgovora na proti EGFR usmerjenemu zdravljenju.

**Tabela 4.** Učinkovitost zdravljenja z malima molekulama gefitinib ali erlotinib glede na mutacije EGFR oz. pri izbrani pozitivni populaciji mutacije EGFR (izsledki raziskav faze III prve linije zdravljenja).

Raziskava	Število bolnikov z nekaterimi EGFR mu	Zdravila	PBNB (mes.) EGFR mu+	PBNB (mes.) EGFR mu-
IPASS	437	gefitinib karboplatin/ paklitaksel	9,5 * 6,3	2,5* 6,5
SATURN	437	erlotinib (vzdrževalni) po KT placebo po KT	44 tednov* 14 tednov	13 tednov 12 tednov
NEJ002	200	gefitinib karboplatin/ paklitaksel	10,8* 5,4	NA
WJTOG3405	172	gefitinib cisplatin/ docetaksel	9,2* 6,3	NA

KT = kemoterapija, PBNB = preživetje brez napredovanja bolezni, CP = celotno preživetje; NZ = še ni znano, NA = se ne nanaša, vključeni samo bolniki EGFR mu+, \* = značilna razlika v preživetju

Kombinacija gefitiniba ali erlotiniba s kemoterapijo se presenetljivo v nobeni od raziskav napredovalega NDRP (INTACT I in II, TRIBUTE, TALENT) ni izkazala za učinkovitejšo kot samo kemoterapija (za pregled glej vir 9). Glede na dejstvo, da se je pri številnih drugih rakih, kot sta rak dojke in rak debelega črevesa, pokazalo, da je prav dodatek tarčnega zdravljenja h kemoterapiji učinkovitejši kot samo kemoterapija, ta ugotovitev do neke mere preseneča. Razlog je spet lahko v povsem neselekcioniirani populaciji bolnikov z NDRP, vključenih v te raziskave, pa tudi v dejstvu, da male molekule ustavijo delitev celic v fazi G1 in tako zavrejo učinek kemoterapije. Nekatera opažanja kažejo tudi, da bi proti EGFR usmerjene male molekule lahko vplivale tudi na prenašalne beljakovine za kemoterapevtik cisplatin na membrani tumorskih celic, s čimer bi zmanjšale njegovo koncentracijo v tumorskih celicah. Zanimiva je pobuda slovenske skupine za raziskave pljučnega raka, da bi izvedli raziskavo intermitentnega zdravljenja EGFR-mutiranega NDRP, in sicer izmenično s kemoterapijo in proti EGFR usmerjeno malo molekulo, kar bi lahko bilo učinkovitejše kot samo kemoterapija ali samo tarčno zdravljenje. Upamo, da bo raziskava izvedena.

Učinkovitost monoklalnega protitelesa proti EGFR cetuksimaba so pri NDRP prav tako proučevali (za pregled glej vir 9) (tabela 3). Za zdaj imamo na voljo izsledke 2 velikih prospektivnih raziskav. Prva velika raziskava (FLEX) je pokazala značilno boljše preživetje bolnikov z izraženim proteinom EGFR v prvotnem tumorju, če so ob kemoterapiji prejeli še cetuksimab. Druga velika raziskava (BMS099), narejena pri povsem neselekcioniiranih bolnikih z NDRP, pa tega ni potrdila. Tudi podrobnejša retrospektivna analiza glede na mutacije EGFR, mutacije KRAS in še druge molekularne označevalce, ki še bolje opredelijo biologijo NDRP, žal v okviru teh raziskav ni uspela prepoznati podskupin bolnikov, ki bi imeli značilno korist od dodatka cetuksimaba h kemoterapiji. Potrebne so nadaljnje raziskave molekularnih označevalcev, na podlagi katerih bi bilo mogoče bolje izbrati bolnike z NDRP, primerne za takšno zdravljenje. Nejasno ostaja, zakaj mutacije KRAS pri NDRP v nasprotju z rakom debelega črevesa ne napovedujejo slabšega odgovora na cetuksimab in nam še ne omogočajo boljše izbire bolnikov za zdravljenje. Retrospektivna opažanja kažejo, da kožne spremembe med zdravljenjem napovedujejo boljši učinek zdravljenja. Odgovor na vprašanje, ali so kožne spremembe res napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s cetuksimabom ali pa so samo napovedni dejavnik boljšega poteka bolezni, naj bi dale prospektivne randomizirane raziskave, ki so v teku.

Monoklono protitelo, proti VEGF bevacizumab, se je izkazalo za učinkovito pri številnih rakih in tudi pri NDRP (za pregled glej vir 9) (tabela 3). V 2 velikih prospektivnih raziskavah (ECOG 4599, AVAIL) je dodatek bevacizumaba h kemoterapiji v prvi liniji zdravljenja značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni, v eni od raziskav (ECOG 4599) pa tudi celotno preživetje. Spet je šlo za zdravljenje razmeroma slabo opredeljene populacije bolnikov. V raziskave so bili vključeni vsi bolniki z neplanoocelularnim NDRP in koristi so odsev učinka zdravljenja v celotni populaciji. Tudi za zdravljenje z bevacizumabom bi bilo treba bolje opredeliti molekularne označevalce, ki napovedujejo klinično pomemben učinek zdravljenja, drugim bolnikom pa prihraniti neželene učinke neučinkovitega zdravljenja. Tudi zdravljenje z večtarčnim zdravilom, malo molekulo sorafenib, ki deluje tudi na VEGFR, se v veliki prospektivni randomizirani raziskavi faze III ESCAPE kot dodatek h kemoterapiji ni izkazalo za značilno učinkovitejše od kemoterapije pri znova neselekcioniiranih bolnikih z NDRP.

Zgodovina tarčnega zdravljenja NDRP nam daje grenak poduk o tem, kako neprimerno je klinično preizkušanje in uvajanje tarčnega zdravljenja brez jasno opredeljene in zanesljivo določljive tarče v primarnem tumorju. Več kot 10 let je preteklo od prvih razmeroma dobrih rezultatov zdravljenja »počez« z gefitinibom in erlotinibom do objave raziskave IPASS leta 2009, ki je prva jasno opredelila tarčo za obe zdravili in ponudila možnost učinkovite izbire bolnikov za takšno zdravljenje. Za cetuksimab in bevacizumab še danes nimamo natančno opredeljene tarče. Temu primerno so tudi rezultati zdravljenja NDRP s cetuksimabom in bevacizumabom razmeroma skromni. Če se spet vrnemo k raku dojke, moramo vedeti, da bi zelo učinkovito proti HER2 usmerjeno zdravilo trastuzumab romalo v koš, če bi klinična preizkušanja opravili na vseh bolnicah z rakom dojke in ne samo pri 20 % bolnic, pri katerih je ta tarča pozitivna in se da zanesljivo določiti. Izračuni kažejo, da bi bil delež odgovora na trastuzumab v celotni skupini bolnic z rakom dojke manj kot 5-odstoten, do-



datek trastuzumaba h kemoterapiji pa ne bi značilno izboljšal preživetja.

Trenutno pri NDRP potekajo številna klinična preizkušanja desetine novih tarčnih zdravil, ki bodo bistveno izboljšala učinkovitost zdravljenja. Med najobetavnejšimi so proti VEGFR usmerjeno večtarčno zdravilo pazopanib, proti IGF-R1 usmerjeno tračno zdravilo figitumumab, proti molekularnemu označevalcu MET usmerjena mala molekula crizotinib in proti ALK usmerjeno zdravilo PF-02341066. Izsledki raziskave faze II, predstavljeni na zadnjem srečanju ASCO, so pokazali izjemno velik delež odgovora na to zdravilo (64 %) pri bolnikih s proteinom ALK v primarnem tumorju, velika prospektivna klinična raziskava faze III pa je v teku. Obetavna so tudi večtarčna zdravila, kot je proti EGFR/VEGFR in RET usmerjeno zdravilo vandetanib ali proti receptorjem HER usmerjena večtarčna zdravila.

### Sklep

Tudi na področju pljučnega raka se končno odpirajo možnosti individualiziranega tarčnega zdravljenja, ki bo v bližnji prihodnosti gotovo izboljšalo učinkovitost zdravljenja tega do sedaj slabo obvladljivega raka. Časi enakega zdravljenja vseh bolnikov z nekim rakom so dokončno minili. Kot vsaka novost pa tudi ta prinaša svoje izzive in zahteve. Molekularne tarče in podtipe raka moramo biti sposobni prepoznati, ustrezno opredeliti in usmerjeno zdraviti. Ni dovolj imeti tarčna zdravila. Tarče je treba znati pravilno in zanesljivo določiti, uporabo tarčnih zdravil pa prilagoditi posameznemu bolniku. Veliko je bilo narejenega na podrobni opredelitvi anatomskega, TNM-stadija NDRP. Sedaj pa je čas, da se resno lotimo boljše molekularnobiološke opredelitve NDRP in zdravljenje vsakega bolnika že danes prilagodimo tej opredelitvi. Ker se zavedamo, da je v molekularni biologiji raka še vedno ogromno neznank, pa moramo spodbujati tudi aktivno sodelovanje v translacijskih kliničnih raziskavah, ki bodo še izpopolnile naše znanje in omogočile učinkovito individualizirano zdravljenje za vse bolnike s pljučnim rakom.

### Literatura

1. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B (ured.) Preživetja bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009.
2. Hansen H, Pappot H. Primary malignant tumors of the lung and pleura. In: Cavalli F, Kaye SB, Hansen HH, Armitage JO, Piccart-Gebhart M (eds.). Textbook of medical oncology. Informa UK Ltd, 2009; 141–158.
3. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (28): 4617–4625.
4. Arrigada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 35–42.
5. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in operable non-small-cell lung cancer: two-meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267–1277.
6. Cobo M, Isla D, Massuti B, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: A phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2747–54.
7. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. For the IALT Bio Investigators. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 2006; 355 (10): 983–91.
8. Scagliotti
9. Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell-lung : is it becoming a reality? *Nature Rev Clin Oncol* 2010, 7: 401–414.
10. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009, 361: 947–957.