

14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer N Engl J Med 2005; 353: 123-13.
15. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733-42.

TARČNA TERAPIJA IN IMUNOTERAPIJA PLJUČNEGA RAKA

Tanja Čufer, Lea Knez

Univerzitetna klinika Golnik

IZVLEČEK

Izhodišča. V zadnjem desetletju so se pregovorno slaba preživetja bolnikov s pljučnim rakom pričela izboljševati. Začeli smo prepoznavati molekularne označevalce vodilnih onkogenov, ki vodijo rakavo celico, in nanje usmerjamo tarčna zdravila. Danes pri pljučnem raku rutinsko določamo mutacije EGFR in prerazporeditve ALK, bolniki s temi spremembami pa prejmejo v primeru razsejane bolezni tarčna zdravila. Proti EGFR ali ALK usmerjena zdravila v primerjavi s kemoterapijo vodijo v večji delež in daljše trajanje zazdravitev. Bolnikom z razsejano boleznijo omogočajo preživetja okoli 30 mesecev, ki do sedaj še nikoli niso bila dosežena.

Zaključki. V standardni praksi trenutno s tarčnimi zdravili zdravimo le okoli tretjino bolnikov z neploščatoceličnim pljučnim rakom. Znani so že tudi drugi molekularni označevalci pljučnega raka, kot npr. ROS1, HER2 in BRAF, za katere so že poznana tarčna zdravila. Proučujejo še številne druge tarče in razvijajo nova tarčna zdravila, ki bodo omogočila tarčno zdravljenje bolnikom z drugimi podtipi pljučnega raka. Imunoterapija z zaviralci imunskih stikal je druga, zelo obetavna vrsta biološkega zdravljenja raka pljuč. Na zdravljenje s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi monoklonskimi protitelesi, kot so nivolumab, pembrolizumab in atezolizumab, odgovori okoli tretjina vseh bolnikov s pljučnim rakom. Pomembno pa je, da dosednji podatki kažejo na dolgotrajne zazdravitve in izjemno dolga preživetja teh bolnikov in da je imunoterapija učinkovita tudi pri ploščatoceličnem in drobnoceličnem pljučnem raku. Kmalu bomo lahko pričeli rutinsko uporabljati zdravilo nivolumab, ki je pri razsejanem ploščatoceličnem pljučnem raku veliko bolj učinkovito in varno zdravilo od kemoterapije drugega reda z docetakselom. Neželeni učinki tarčnega zdravljenja in imunoterapije so sicer pogosti, a le redko hudi. Pri njihovem obvladovanju je najpomembnejše, da tako medicinsko osebje kot bolniki zelo dobro poznajo ukrepe za njihovo preprečevanje in zdravljenje. Gotovo bosta razvoj novih tarčnih zdravil in razmah imunoterapije v bližnji bodočnosti izboljšala možnosti zdravljenja in vodila v boljša preživetja bolnikov z vsemi oblikami pljučnega raka.

UVOD

Rak pljuč (RP) je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, od leta 2012 pa po podatkih GLOBOCAN-a tudi najpogostejši vzrok zbolevanja za rakom po svetu.¹ Preživetja bolnikov z rakom pljuč so še vedno slaba, vendar pa je tako v Evropi (podatki EUROCA-RE) kot v ZDA (podatki SEER) po letu 2005 zaslediti opazen porast preživetij. Petletno preživetje žensk, ki so v Sloveniji zbolele za rakom pljuč v letih 2005–2009, je za skoraj 5 % višje od preživetja obolelih v letih 2000–2004 (17,0 % proti 12,6%).² To je predvsem posledica novih spoznanj na področju biologije pljučnega raka in biologiji prilagojenega tarčnega zdravljenja.

Pljučni rak smo do preloma stoletja delili samo na podlagi patomorfologije na drobnocelični in nedrobnocelični pljučni rak, ki obsega žlezni rak, ploščatocelični rak in neopredeljeni nedrobnocelični pljučni rak. Nove metodologije, kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, multiplo genotipiziranje, sekvenciranje nove generacije (t.i. *next-generation sequencing*), itd., pa so omogočile razpoznavo vodilnih onkogenov. Ti vodijo rakavo celico v nekontrolirano rast, izogibanje apoptozi in v zasevanje. Omenjena spoznanja so omogočila karakterizacijo dodatnih molekularnih podtipov nedrobnoceličnega pljučnega raka, kot sta rak s prisotnimi EGFR aktivirajočimi mutacijami in rak z ALK prerazporeditvami.³ maintenance, and progression in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Še več, proti tem vodilnim onkogenom so razvili tarčna zdravila, zaviralce tirozinske kinaze, ki so pokazala izjemno učinkovitost tako v kliničnih raziskavah kakor tudi v rutinski praksi. V primerjavi s standardno, za vse bolnike enako sistemsko zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine zdravljenje s tarčnimi zdravili vodi v veliko daljše zazdravitve in v do sedaj nikoli videna srednja preživetja bolnikov okoli 30 mesecev.⁴

Danes je znanih in določljivih že več kot 10 molekularnih tarč, večina pri neploščatoceličnem nedrobnoceličnem pljučnem raku, in na številne od teh tarč so danes že dostopna ali pa v razvoju tarčna zdravila. Žal pri ploščatoceličnem raku in drobnoceličnem raku do danes niso ugotovili vodilnih onkogenov. Tarčno zdravljenje ostaja za enkrat omejeno na bolnike z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom.

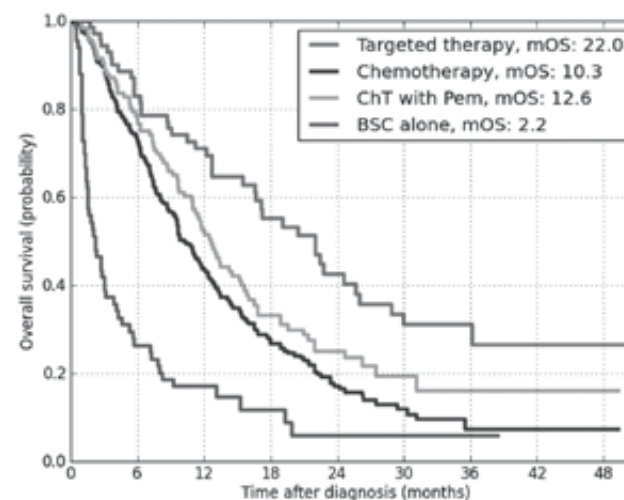
Imunoterapija pljučnega raka je naslednja zelo obetavna terapija, ki bo v bližnji bodočnosti gotovo izboljšala učinkovitost zdravljenja raka pljuč. Trenutno so najbolj daleč v razvoju in najbolj obetavni zaviralci imunskih stikal (*ang. checkpoint inhibitors*), ki so pokazali razmeroma veliko učinkovitost in varnost pri pljučnem raku.⁵ Tako tarčna zdravila kot imunoterapijo že preizkušajo v dopolnilnem sistemskem zdravljenju operabilnega pljučnega raka in jih bomo v naslednjem desetletju zelo verjetno pričeli uporabljati tudi v zgodnejših stadijih bolezni.

TARČNO ZDRAVLJENJE

Proti EGFR in proti ALK usmerjeno zdravljenje

Mutacije EGFR so gotovo ena najbolj poznanih tarč nedrobnoceličnega pljučnega raka. Prisotne so v okoli 10 % primarnih tumorjev pri kavkazijski populaciji in kar 40 % pri azijski populaciji. Pogostejše so pri žleznem raku, nekadilcih in ženskah.⁶ Kinase inhibitor. In-frame deletions occur in exon 19, whereas point mutations occur frequently in codon 858 (exon 21). Njihovemu odkritju leta 2004 je hitro sledila potrditev njihove nesporne napovedne vrednosti za odgovor na proti EGFR usmerjene zaviralce tirozinske kinaze (TKI). Kmalu je prva velika prospektivna klinična raziskava učinkovitosti EGFR TKI gefitiniba proti kemoterapiji pokazala značilno boljši odgovor (71 % proti 47 %) ter značilno daljši srednji čas do napredovanja bolezni v prid gefitiniba (9,5 proti 6,3 mesecev) ter do takrat še nikoli opaženo, neverjetno dolgo srednje celokupno preživetje bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim rakom (21,6 proti 21,9 mesecev).⁷ Kasneje je še šest podobnih raziskav nedvomno potrdilo značilno dobrobit EGFR TKI, gefitiniba, erlotiniba in afatiniba kot prvi red zdravljenja EGFR mutiranega nedrobnoceličnega raka.⁴

Tudi slovenski preliminarni podatki potrjujejo te izjemne izide zdravljenja z EGFR TKI pri bolnikih, ki so na podlagi rutinsko določenih EGFR mutacij v zadnjih letih prejeli EGFR TKI na Kliniki Golnik v rutinski klinični praksi. Po podatkih bolnišničnega registra pljučnega raka je bilo srednje celokupno preživetje za obdobje 2010–2013 pri teh bolnikih 22 mesecev, kar je enkrat več v primerjavi s 11 mesečnim srednjim preživetjem v istem obdobju zdravljenih s kemoterapijo (*Slika 1*).⁸



Slika 1. Preživetja bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč (Register pljučnega raka Klinike Golnik 2010–2013)

Drugi mejnik v tarčnem zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka predstavljajo prerazporeditve ALK, ki so jih odkrili leta 2007 in so se kmalu pokazale kot dobra tarča za proti ALK usmerjenim zdravilom. ALK prerazporeditve so prisotne pri okoli 5 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom, ponovno najpogosteje pri bolnikih z žleznim rakom in nekadilcih ter pri mlajših bolnikih.⁹ Prisotnost EGFR mutacij in ALK prerazporeditev je medsebojno izključujoča. Izjemni rezultati zdravljenja s prvim proti ALK usmerjenim zdravilom krizotinibom, z okoli 70 % odgovorom na zdravljenje in dolgimi remisijami okoli 10,9 mesecev so vodile FDA k pospešeni registraciji tega zdravila, zgolj na podlagi izsledkov kliničnih študij I. in II. faze. Kasneje sta dve dodatni prospektivni klinični raziskavi potrdili te izsledke in dokazali tudi večjo učinkovitost krizotiniba v primerjavi s kemoterapijo tako v prvem kot drugem redu zdravljenja ALK pozitivnega nedrobnoceličnega raka (za pregled glej Cufer in Knez).⁴

Na podlagi zgoraj opisanih izsledkov predstavlja zdravljenje s proti EGFR oziroma ALK usmerjenimi TKI prve generacije (z afatinibom, erlotinibom, gefitinibom oziroma krizotinibom) standardno zdravljenje bolnikov z razsejanim EGFR oziroma ALK pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Zdravljenje izvajamo na podlagi standardno določenih mutacij EGFR in prerazporeditev ALK v tkivu prvotnega tumorja ali zasevkov pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim (Tabela 1).¹⁰ Izredno pomembno je, da določanje mutacij lahko izvajamo samo v izurjenem in akreditiranem laboratoriju, ki je vključen v medlaboratorijski nadzor kvalitete dela. Tarčno zdravljenje brez dobro in zanesljivo določene tarče je zatek v prazno.

Tabela 1. Standardno določani molekularni označevalci/vodilni onkogeni nedrobnoceličnega pljučnega raka, tarčna zdravila prve generacije in njegova učinkovitost

Molekularni označevalec	Tarčna zdravila	Pričakovani odgovor na zdravljenje	Pričakovani čas do napredovanja bolezn	Pričakovano preživetje
EGFR mutacije	Afatinib, Erlotinib, Gefitinib	60–83 %	9–14 mes	18–38 mes
ALK prerazporeditve	Krizotinib	50–80 %	9–18 mes	do 24 mes
ROS1 prerazporeditve	Krizotinib	64 %	Ni podatka	Ni podatka

Kljub veliki učinkovitosti tarčnega zdravljenja s proti EGFR in ALK usmerjenimi TKI pa se tekom zdravljenja razsejane bolezn vedno razvije odpornost na zdravljenje in bolezen začne ponovno rasti, v povprečju se to zgodi po letu dni zdravljenja. Glavni razlog rezistence pri EGFR pozitivnih rakih je pojav rezistenčnih mutacij EGFR, predvsem mutacij T790M. Pri ALK pozitivnih rakih pa polovica rakov ostane ob rezistenci

na zdravila prve generacije še vedno ALK odvisnih. Pri teh bolnikih so pokazala učinkovitost zdravila nove generacije proti EGFR oziroma ALK usmerjenih TKI. To sta zdravila AZD9291 in rocletinib za EGFR pozitivno bolezen ter ceritinib in alektinib za ALK pozitivno bolezen. Ceritinib je ameriška agencija za zdravila FDA že na podlagi v drugi in prvi liniji zdravljenja dosežene primerljive učinkovitosti krizotinibu odobrila za zdravljenje ALK pozitivnega nedrobnoceličnega raka. Ceritinib lahko uporabljajo kot prvo zdravljenje ali pa kot drugo, po napredovanju bolezn ob krizotinibu.¹¹ Zdravilo je znotraj sočutnega programa trenutno dostopno tudi slovenskim bolnikom z ALK pozitivno boleznijo po napredovanju bolezn na krizotinib.

Določena zdravila nove generacije TKI so učinkovita tudi pri zasevkih v centralni živčni sistem. Ti so pri bolnikih z EGFR in še zlasti ALK pozitivnim nedrobnoceličnim rakom pljuč pogosto prisotni.

Za premišljeno in smiselno uporabo tarčnih zdravil je vedno znova potreben podatek o trenutno prisotnih molekularnih alteracijah v rakavem tkivu in ponovne biopsije tumorjev. Izraženost vodilnih onkogenov se med systemskega zdravljenja pogosto spreminja in je potrebno zdravljenje prilagajati molekularnim spremembam. Ker je dostop do tumorskega tkiva pri bolnikih s pljučnim rakom pogosto težak, je še toliko bolj ohrabrujoč podatek, da je mogoče molekularne spremembe in vodilne onkogene enako zanesljivo kot v tumorskem tkivu določiti tudi v cirkulirajoči DNA, za katero je potreben samo preprost odvzem krvi iz periferne vene.¹²

V primeru, da nimamo na voljo tarčnih zdravil nove generacije, je potrebno pri bolnikih z napredovanjem bolezn ob tarčnem zdravljenju razmisliti o uvedbi kemoterapije ali pa nadaljevanju zdravljenja s TKI prve generacije ob dodatnem obsevanju posameznih zasevkov, zlasti v centralnem živčnem sistemu. Nikoli ne smemo zaradi neučinkovitosti prekiniti določenega tarčnega zdravljenja pred začetkom drugega protirakavega zdravljenja, kajti pri petini bolnikov pride ob prekinitvi zdravljenja do zelo hitre rasti rakavega tkiva, t.i. fenomena *flare-up*.

DRUGA TARČNA ZDRAVLJENJA

Poleg mutacij EGFR in prerazporeditev ALK so danes znani in določljivi še drugi molekularni označevalci nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki so vodilni onkogeni raka. Za nekatera izmed njih že imamo razvita tarčna zdravila. Med njimi je potrebno omeniti prerazporeditve ROS1, ki so prisotne pri dobrem procentu bolnikov z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Zelo dobro odgovorijo na zdravljenje (80 % delež odgovorov) s krizotinibom, ki ni samo učinkovit ob razporeditvah ALK, ampak deluje tudi kot inhibitor ROS1 tirozinske kinaze.¹³ We conducted a retrospective study in centers that tested for ROS1 rearrangement. Eligible patients had stage IV lung adenocarcinoma, had ROS1 rearrangement according to fluorescent in situ hybridization, and had received crizotinib therapy through an indivi-

dual off-label use. Best response was assessed locally using RECIST (version 1.1 Zato nekatere mednarodne smernice že priporočajo rutinsko določanje ROS1 in tarčno zdravljenje s krizotinibom pri ROS1 pozitivnih bolnikih.¹⁴

Mutaciji HER2 in BRAF sta naslednja vodilna onkogeni nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki ju lahko zanesljivo določamo in so zanj že razvili učinkovita tarčna zdravila.¹⁵ Thoracic oncology has witnessed an unprecedented outburst of knowledge regarding molecular biology of non small-cell lung cancer (NSCLC). Proučujejo pa se številne druge vodilne onkogene in proti njim usmerjena tarčna zdravila, kot so RET, PIK3CA, FGFR1, DDR2, SOX, tudi pri ploščatoceličnem raku pljuč, pri katerem za enkrat še nimamo na voljo nobenega tarčnega zdravljenja. Za mutacije KRAS, ki so prisotne kar pri 25–30 % bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pretežno neploščatoceličnim, tudi še nimamo učinkovitega tarčnega zdravljenja. Morda je razlog temu velika molekularna heterogenost KRAS pozitivnega nedrobnoceličnega in dejstvo, da KRAS mutacija ni izključni vodilni onkogen teh rakov.

IMUNOTERAPIJA

Imunoterapija predstavlja danes enega največjih upov in izzivov zdravljenja številnih rakov, tudi pljučnega. Kljub nekaj relativno obetavnih izsledkov s cepivi je bil največji preboj na področju imunoterapije pljučnega raka narejen v zadnjih letih z uvedbo zdravljenja z inhibitorji imunskih stikal, t.i. *check point* inhibitorji (CPI).⁵ Inhibitorji CPI zavrejo delovanje na tumorskih celicah induciranih ligandov (PD-L1 in PD-L2), ki preko na limfocitih T prisotnega imunskega stikala PD-1 blokirajo T limfocite pri njihovem napadu na rakave celice.¹⁶

Monoterapija s proti PD-1 in PD-L1 usmerjenimi CPI, nivolumabom, pembrolizumabom in atezolizumabom se je v dosedanjih kliničnih raziskavah izkazala kot učinkovita in varna pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Na zdravljenje odgovori okoli tretjina bolnikov, ne glede na predhodno sistemsko zdravljenje in, kar je najbolj pomembno, dosežene so dolgotrajne remisije.^{17–20} Prvi izsledki kažejo tudi na dejstvo, da bo zdravljenje s CPI enako učinkovito tudi pri drobnoceličnem pljučnem raku, za katerega do sedaj nismo imeli na voljo učinkovitega biološkega zdravljenja.²¹

Na podlagi izsledkov velike prospektivne klinične raziskave učinkovitosti zaviralca PD-1 nivolumaba pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom (CheckMate 017) je to zdravilo kot prvi CPI tik pred rutinsko uporabo za zdravljenje napredovalega ploščatoceličnega raka pljuč.¹⁷ Nivolumab je značilno zvišal delež odgovorov na zdravljenje in omogočil značilno daljša preživetja (9,2 proti 6,0 mesecev) v primerjavi s kemoterapijo z docetakselom. Obetavni so tudi izsledki zdravljenja z nivolumabom pri žlezem pljučnem raku. Pri obeh podtipih nedrobnoceličnega raka vodi zdravljenje z nivolumabom pri okoli tretjini bolnikov v zelo dolge zazdravitve in ti bolniki imajo tudi dolga preživetja.

Zdravilo nivolumab znotraj sočutnega programa predpisujemo tudi našim bolnikom. Za enkrat nimamo na voljo molekularnega označevalca, na podlagi katerega bi lahko vnaprej izbrali bolnike, ki bodo odgovorili na zdravljenje s CPI. Pri zdravljenju tako z inhibitorji PD-1 kot PD-L1 so zabeležili več odgovorov pri bolnikih z izraženostjo proteina PD-L1. Ker pa so odgovore zaznali tudi pri PD-L1 negativnih bolnikih, se postavlja dvom v ustreznost metodologije določanja PD-L1 kot tudi samega PD-L1 kot dobrega napovednega dejavnika za odgovor na CPI. Prve korake v smeri raziskovanja izraženosti in napovednega pomena PD-L1 smo naredili tudi na Kliniki Golnik.²²

NEŽELENI UČINKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA IN IMUNOTERAPIJE

Proti EGFR in proti ALK usmerjeni TKI so varna zdravila, ki v primerjavi s kemoterapijo redkeje povzročajo težke, življenje ogrožajoče neželene učinke. Delež bolnikov, ki med zdravljenjem doživi neželene učinke katerekoli stopnje, pa je visok, okoli 80 %. Bolniki zdravila prejemajo stalno in na domu.

Najpogostejša neželena učinka proti EGFR usmerjenih TKI sta spremembe kože in nohtov ter driska (*Tabela 2*). Oba neželena učinka je mogoče preprečiti ali pa vsaj omiliti z ustreznimi ukrepi, katere mora dobro poznati in jih upoštevati tako medicinsko osebje kot tudi bolnik. Potrebna sta skrbna higiena in nega kože z vlažilnimi mazili na osnovi sečnine in ustrezna prehrana, prilagojena odvajanju blata. Ob hujših spremembah kože je potrebno razmisliti o lokalni ali celo parenteralni uporabi antibiotikov ter kortikosteroidov.²³ Ob hujši driski je poleg hidracije in diete potrebno uvesti zdravljenje z loperamidom.²⁴ Če se pojavijo hujše spremembe, je potrebno zdravljenje za nekaj dni tudi prekiniti, ob tem pa se potruditi, da s podpornimi ukrepi in zdravljenjem bolniku omogočimo čimprejšnje nadaljevanje tarčnega zdravljenja.

Tabela 2. Preprečevanje in zdravljenje kožnih sprememb ob zdravljenju s proti EGFR in proti ALK usmerjenimi tarčnimi zdravili

Preprečevanje in blage spremembe	Redna higiena kože, uporaba vlažilnih krem z ureo (5-10%), zaščita pred soncem
Zmerne spremembe	Dodatno topikalni antibiotiki Dodatno topikalni glukokortikoidi
Hude spremembe	Dodatno sistemski antibiotik doksiciklin Dodatno sistemski glukokortikoidi

Od ostalih neželenih učinkov je pogosto poslabšanje jetrnih testov, ki izjemno redko povzročata klinično pomembno okvaro jeter, pogosto pa zahteva prekinitve zdravljenja.

Proti ALK usmerjena zdravila prav tako pogosto povzročajo drisko in spremembe jetrnih testov, redkeje pa kožne spremembe. Dodatno lahko povzročijo blage motnje vida in motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, ki večinoma ne zahtevajo ukrepanja ali prekinitve zdravljenja.

Proti EGFR in ALK usmerjeni TKI nove generacije prinašajo s seboj nove sopojave, na katere moramo biti pozorni, to so hiperglikemija, motnje srčnega ritma in še druge.

Neželen učinek zdravljenja s proti EGFR ali ALK usmerjenimi TKI je lahko tudi pneumonitis. K sreči je ta zaplet zelo redek in se pojavi pri zelo majhnem deležu bolnikov. Ob nepojasnjenem pojavu kratke sape ali kašlja je potrebno pomisliti na pneumonitis in bolnika nemudoma napotiti k lečečemu onkologu. Pneumonitis zahteva prekinitev zdravljenja s tarčnim zdravilom in uvedbo podpornega zdravljenja z glukokortikoidi.

Zdravljenje z imunoterapijo s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi CPI izvajamo v bolnišnici. Ta zdravila so humanizirana monoklonska protitelesa in akutne preobčutljivo-stne reakcije ob aplikaciji zdravil so izredno redke. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki pa se pogosto pojavijo med zdravljenjem. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, spremembe kože, driska, spremembe jetrnih testov in spremembe v delovanju žlez z notranjim izločanjem, zlasti hipofizitis s posledičnim hipotireoidizmom in hipogonadizmom (za pregled glej Postow, 2015).²⁵

Okoli dve tretjini zdravljenih izkusi vsaj enega od teh neželenih učinkov, ki pa so večinoma blagi in ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Samo pri okoli desetini bolnikov se katerikoli od teh neželenih učinkov razvije v hujši obliki in je zato potrebna začasna ali trajna prekinitve zdravljenja. Večinoma se težave pojavijo v prvih tednih zdravljenja in nato minejo. Blage oblike ne zahtevajo zdravljenja, pri težjih zapletih pa je potrebno imunoterapijo prekiniti in uvesti imunosupresivno peroralno zdravljenje z glukokortikoidi. Z imunoterapijo pogojeno drisko ne zdravimo z loperamidom, ampak glukokortikoidi. Čeprav je zdravljenje z glukokortikoidi ob imunoterapiji zaradi njihovega imunosupresivnega delovanja nezaželeno, pa kratkotrajna terapija z glukokortikoidi in prekinitve imunoterapije po dosedanjih opažanjih ne zmanjšata učinkovitosti CPI.

Pneumonitis ob imunoterapiji s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi CPI je po dosedanjih opažanjih zelo redek, razvije se pri manj kot 1% bolnikov. Je pa to resen zaplet ki zahteva takojšnjo napotitev k onkologu in imunosupresivno zdravljenje.

Interakcije med zdravili so podrobno raziskane že v fazi razvoja novejših zdravil. Posebno pozornost zahtevajo pri vseh peroralnih tarčnih zdravilih, medtem ko so interakcije z monoklonskimi protitelesi (-mabih) manj pogoste in manj raziskane.^{26,27} Pri

peroralnih tarčnih zdravilih, zaviralci tirozinske kinaze, moramo izpostaviti farmakokinetične interakcije na nivoju absorpcije in na nivoju metabolizma. Večina peroralnih tarčnih zdravil je namreč topna v nizkem pH^{27,28} in ob sočasnem jemanju z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu (torej, antacidi kot npr. hidrotalcit, H₂-antagonisti, kot npr. ranitidin ali zaviralci protonске črpalke, kot npr. omeprazol), se lahko zmanjša topnost tarčnih zdravil in njihova biološko uporabnost (to je obseg aplicirane učinkovine, ki pride v sistemski krvni obtok), kar posledično ogrozi njihovo učinkovitost. Da bi se temu izognili, je seveda najprej potrebno skrbno pretehtati, ali je nadaljevanje zdravljenja z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu, nujno in, v kolikor je, je smiselno časovno ločiti jemanje obeh zdravil, in sicer tako, da bolnik najprej vzame tarčno zdravilo in šele 2 uri zatem drugo zdravilo.

Drugi sklop interakcij predstavljajo interakcije na nivoju metabolizma. Velika večina peroralnih tarčnih zdravil je podvržena obsežnemu metabolizmu, večinoma z encimi iz družine citokromov-P450 (CYP), redka peroralna tarčna zdravila, ki se ne presnavljajo z jetrnimi CYP (npr. afatinib), pa so substrati za prenašalne proteine (npr. P-glikoprotein), ki sodelujejo pri izločanju učinkovine iz telesa. Ker se inhibitorji in induktorji prenašalnih proteinov in CYP v veliki meri prekrivajo, je razmislek o interakcijah na nivoju metabolizma nujen ob vsakem predpisu novih zdravil pri vseh peroralnih tarčnih zdravilih. Med zdravili, ki stopajo v tovrstne interakcije, izpostavljamo v *Tabeli 3* tista, predpisana za zdravljenje akutnih stanj, in tista, ki so pogosto v uporabi.

Pri interakcij ne smemo pozabiti tudi na prehranske dodatke in zdravila rastlinskega izvora, npr. šentjanževko, grenivko, ki lahko preko CYP-ov spremenijo plazemske koncentracije zdravil in njihovo posledično učinkovitost ter toksičnost.

Ker v primeru interakcije nimamo zanesljivih podatkov o tem, kako prilagoditi odmerke tarčnega zdravila, prekinitvi zdravljenja s tarčnim zdravilom se pa seveda želimo izogniti, je vedno potrebno poiskati ustrezno zamenjavo, ki ne stopa v interakcije, oziroma razmisliti o ukinitvi katerega od zdravil oziroma prehranskih dodatkov. Farmakokinetika monoklonskih teles se povsem razlikuje od peroralnih tarčnih zdravil: zaradi parenteralne aplikacije procesi na nivoju absorpcije niso relevantni, poglavitne vloge pri njihovem izločanju imajo zelo zmogljivi procesi celičnega katabolizma, npr. proteoliza, in niso podvržene interakcijam na nivoju CYP ali prenašalnih proteinov.²⁶ Zaradi teh razlogov lahko pričakujemo, da imajo tarčna zdravila iz skupine monoklonskih protiteles majhen potencial za stopanje v farmakokinetične interakcije.

Nekatera tarčna zdravila, npr. ALK TKI krizotinib in ceritinib, podaljšujejo QT interval in je zato sočasno zdravljenje z drugimi zdravili s podobnim vplivom kontraindicirano. Med slednjimi izpostavljamo zdravila s pomembnim vplivom na QT interval, ki so v pogosti uporabi (*Tabela 3*). Tovrstnim interakcijam se je potrebno izogniti.

Tabela 3. Najbolj pogosto uporabljena zdravila, ki stopajo v klinično pomembne interakcije s peroralnimi tarčnimi zdravili za zdravljenje raka pljuč²⁹

Inhibitorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
CYP 3A4	Antibiotiki: klaritromicin, Antimikotiki: itakonazol, vorikonazol , flukonazol Kardiovaskularna zdravila: diltiazem, verapamil Drugo: aprepitant
CYP 2D6	Antidepresivi: bupropion, fluoksetin, paroksetin , duloksetin Antimikotiki: terbinafin Drugi: mirabegron, propafenon
CYP 1A2	Antibiotiki: ciprofloksacin
P-glikoprotein	Antibiotiki: klaritromicin Antimikotiki: itakonazol Kardiovaskularna zdravila: amiodaron, dronedaron, ranolazin, verapamil
Induktorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: zmanjšajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
Antiepileptiki:	karbamazepin, fenitoin , barbiturati (metilfenobarbital, primidon)
Druga:	rifampicin , šentjanževka, cigaretni dim (samo za zdravila, ki se presnavljajo preko CYP 1A2)
Zdravila, ki pomembno podaljšajo QT interval	
Antibiotiki	Moksifloksacin
Kardiovaskularna zdravila	Amiodaron, dronedaron, sotalol , ranolazin,
Psihiatrična zdravil	Haloperidol , citalopram, escitalopram, triciklični antidepresivi, zipresidon, promazin
Druga	Metadon, ondansetron, sildenafil, vardenafil

V krepkem so zapisana zdravila, za katere pričakujemo zelo velik obseg interakcije

Nekatere interakcije med zdravili lahko ogrozijo učinkovitost zdravljenja s tarčnimi zdravili, zato je pomembno tovrstne interakcije najprej prepoznati, nato razumeti in ustrezno ukrepati. Prvi korak v tej smeri je zagotovo omejiti predpis zdravil le na nujno potrebna.

ZAKLJUČKI

Razpoznavna molekularnih označevalcev, ki so vodilni onkogeni raka pljuč, je omogočila razvoj tarčnih zdravil in že vodila v izboljšanje preživetij, zlasti žensk s pljučnim rakom. Danes je mogoče določiti že vsaj 10 molekularnih označevalcev pljučnega raka, večinoma pri neploščatoceličnem raku. Za večino teh označevalcev so razvili ali pa razvijajo tarčna zdravila.

Proti mutacijam EGFR in prerazporeditvam ALK usmerjeno tarčno zdravljenje s TKI je učinkovitejše od kemoterapije in vodi v do sedaj nikoli dosežena srednja preživetja okoli 30 mesecev. Določanje teh dveh molekularnih tarč v tumorskem tkivu ali krvi bolnikov z neploščatoceličnim pljučnim rakom in tarčno zdravljenje pozitivnih bolnikov je danes standard. Enako se zdi smiselno za ROS1 označevalec.

Imunoterapija predstavlja novo, obetavno biološko zdravljenje pljučnega raka. Na zdravljenje s proti PD-1 ali PD-L1 usmerjenimi zaviralci imunskih stikal (CPI) odgovori tretjina bolnikov s pljučnim rakom. Pomembno je, da so zazdravitve in preživetja bolnikov, ki odgovorijo na zdravljenje, izjemno dolgotrajna ter da je to zdravljenje učinkovito tudi pri ploščatoceličnem in verjetno tudi drobnoceličnem pljučnem raku, za katera do sedaj nismo imeli učinkovitega biološkega zdravljenja.

Najpogostejša neželena učinka proti EGFR ali ALK usmerjenih TKI so kožne spremembe in driska. Oba neželena učinka je mogoče z ustreznimi preventivnimi ukrepi, katere morata dobro obvladati tako medicinsko osebje kot bolnik, v veliki meri preprečiti ali zelo omiliti. Imunoterapija z inhibitorji imunskih stikal pa je, kot kažejo izsledki prvih raziskav, povezana s presenetljivo malo neželenimi učinki. Najpogostejši sopojavi so avtoimunske pogojene spremembe kože, driska, hipofizitis in hepatitis. Zelo redko so neželeni učinki težki in zahtevajo prekinitve zdravljenja ter uvedbo glukokortikoidov.

Tarčno zdravljenje je v zadnjih letih že izboljšalo preživetja bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim rakom pljuč. Razvoj novih tarčnih zdravil in uvedba imunoterapije ter uvajanje teh novih načinov sistemskega zdravljenja v zdravljenje zgodnjih oblik pljučnega raka pa bodo vodili v boljša preživetja bolnikov z pljučnim rakom.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citirano 2014 Apr 22]. Dosegljivo na <http://globocan.iarc.fr>.
2. Zadnik V, Primic Žakelj M, Onkološki inštitut Ljubljana. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na www.slora.si.
3. Li T, Kung H-J, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1039-49.
4. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1189-203.
5. Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 974-84.
6. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 13306-11.
7. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
8. Cufer T. Lung cancer registry in Slovenia. In: 14th Central European Lung Cancer Conference; 2014.
9. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
10. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1681-90.
11. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189-97.
12. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1345-53.
13. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 992-9.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Version 7.2015. 2015. [citirano 2015 Sep 3]. Dosegljivo na www.nccn.org.
15. Califano R, Abidin A, Tariq N-U-A, Economopoulou P, Metro G, Mountzios G. Beyond EGFR and ALK inhibition: unravelling and exploiting novel genetic alterations in advanced non small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 401-11.
16. Sharma P, Allison J. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015; 348: 56-61.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Eberhardt WE, Poddubska E, Antonia S, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
18. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract]. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): LBA109.
19. Spira A, Park K, Mazières J, Vansteenkiste JF, Rittmeyer A, Ballinger M, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). [Abstract]. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): 8010.
20. Garon EB, Rizvi N a, Hui R, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015: 2018-28.
21. Ott PA, Fernandez MEE, Hirt S, Kim DW, Moss RA, Winsor T, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. [Abstract]. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): 7502. [citirano 2015 Sep 1]. Dosegljivo na <http://meetinglibrary.asco.org/content/148558-156>.
22. Janžič U, Kern I, Čavka L, Janžič A, Cufer T. PD-L1 expression in NSCLC: expression in tumor cells (TCS) and tumor infiltrating lymphocytes (TILS) according to histology. In: Central European Oncology Conference. A best of ASCO meeting. Book of abstracts. 2015. p. 69.
23. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C, Uttenreuther-Fischer M, Stammerberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013: 721-8.
24. Yang CJ, Reguart N, Barinoff J, Köhler J, Al E. Diarrhea associated with afatinib an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013: 729-36.
25. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. In: 2015 ASCO Educational Book. 2015. p.76-83.
26. Seitz K, Zhou H. Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: reality check. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1104-18.
27. Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 692-706.
28. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, Noé G, Boudou-Rouquette P, Vidal M, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 179-96.
29. Baxter K, Preston C. Stockley's drug interactions. 2015. [citirano 2015 Avg 31]. Dosegljivo na <http://medicinescomplete.com>.