



# TARČNO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ – ALI SMO ŽE DOSEGLI PLATO?

prof. dr. Tanja Čufer, dr. med.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## UVOD

Rak pljuč se je do preloma stoletja na podlagi patomorfologije delil na drobnocelični (DRP) in nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), potem pa so nove metodologije, kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, multiplo genotipiziranje, sekvenciranje nove generacije (ang. next-generation sequencing) itd., omogočile razpoznavo vodilnih onkogenov, ki vodijo rakavo celico v nekontrolirano rast, izogibanje apoptozi in v zasevanje. Ta spoznanja so omogočila karakterizacijo molekularnih podtipov, zlasti NDRP, tako da danes pri tem raku poznamo že več kot 10 vodilnih onkogenov. Proti slednjim so bila razvita tudi tarčna zdravila, inhibitorji tirozinske kinaze (TKI), ki so se izkazala kot izjemno učinkovita tako v kliničnih študijah kot tudi v rutinski praksi. O tarčnem zdravljenju v pravem pomenu besede govorimo takrat, ko je tarča vodilni onkogen in jo je mogoče pred zdravljenjem zanesljivo določiti. Zdravljenje z biološkimi zdravili brez določljive tarče, kot je npr. zdravljenje z anti-angiogenimi zdravili, ni tarčno zdravljenje v pravem pomenu besede in ni predmet tega prispevka.

## TARČNO ZDRAVLJENJE NDRP

Odkritje aktivirajočih EGFR mutacij in razvoj proti EGFR usmerjenih zdravil sta močno izboljšala preživetje bolnikov z NDRP, katerih primarni tumor vsebuje aktivirajoče EGFR mutacije. V evropski populaciji so te prisotne pri okoli 15 % bolnikov z NDRP, predvsem pri ženskah, nekadilcih in pri žlezem raku pljuč. Pri teh bolnikih se je zdravljenje s proti EGFR usmerjenimi malimi molekulami (erlotinib, gefitinib, afatinib) izkazalo za učinkovitejše od kemoterapije, poleg tega pa vodi v remisijo kar pri okoli 80 % teh bolnikov. Srednji čas do napredovanja bolezni znaša kar 9–13 mesecev, srednja preživetja teh bolnikov pa okoli 30 mesecev. Takih srednjih preživetij pred ero tarčnega zdravljenja pri razsejanem raku pljuč nismo mogli nikoli doseči. Posamezni bolniki so v remisiji tudi po več let.

Drugi molekularni označevalec, za katerega imamo danes že na voljo tarčna zdravila, so ALK prerazporeditve, ki so prisotne pri okoli 5 % bolnikov, ponovno pogosteje pri neploščatoceličnemu NDRP, nekadilcih in mlajših bolnikih. Tudi pri teh bolnikih je mogoče s tarčnim zdravljenjem s krizotinibom doseči okoli 80 % remisij, ki v povprečju trajajo kar leto dni. Poleg EGFR mutacij in ALK prerazporeditev so danes znani in določljivi še drugi molekularni označevalci NDRP, ki so vodilni onkogeni raka. Za nekatere med njimi že imamo razvita tarčna zdravila. Pri tem je treba poudariti ROS1 prerazporeditve, ki so prisotne pri

dobrem odstotku bolnikov z neploščatoceličnim NDRP, ki prav tako zelo dobro odgovorijo na zdravljenje (80% delež odgovorov) s krizotinibom.

Na podlagi zgoraj opisanega je danes pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim RP standardna določitev EGFR mutacij in ALK ter ROS1 prerazporeditev v tkivu prvotnega tumorja ali zasevkov. Pri vseh bolnikih s prisotno tarčo v tumorskem tkivu je standardno zdravljenje s TKI prve generacije (afatinibom, erlotinibom, gefitinibom oz. krizotinibom), usmerjenimi proti EGFR oz. ALK ali ROS1 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Standardno določani molekularni označevalci/vodilni onkogeni nedrobnoceličnega raka pljuč, tarčna zdravila prve linije zdravljenja in njegova učinkovitost.

Molekularni označevalec	Tarčna zdravila	Pričakovani odgovor na zdravljenje	Pričakovani čas do napredovanja bolezni	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	72–80 %	10–19 mes	Ni podatka

## ODPORNOST NA TARČNA ZDRAVILA

Prirojena odpornost bolnikov z vodilnimi onkogeni na tarčna zdravila je zelo redka. Se pa tekom zdravljenja praktično vedno razvije odpornost; v povprečju se to zgodi po približno 12 mesecih zdravljenja. Glavni razlog rezistence pri EGFR pozitivnih rakih je pojav rezistenčnih EGFR mutacij, predvsem T790M mutacij, medtem ko je pri ALK pozitivnih rakih glavni razlog odpornosti pojav novih ALK mutacij. Zato ne preseneča, da so se pri teh bolnikih za učinkovita izkazala zdravila, ki so selektivna za specifične mutacije, kot je na EGFR mutacijo T790 selektivno usmerjeno zdravilo osimertinib in kot sta proti ALK usmerjeni zdravili nove generacije ceritinib in alektinib. Na ta zdravljenja odgovori okoli 70 % bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala med prvim zdravljenjem. Možno je doseči okoli leto dni trajajoče zazdravitve bolezni. Ob tem pa je treba poudariti, da zdravila nove generacije razmeroma dobro prehajajo hemato-encefalno bariero in so učinkovita tudi pri zasevkih v CZŠ, ki so pri bolnikih zlasti z ALK pa tudi EGFR pozitivnim rakom pljuč pogosti in predstavljajo velik terapevtski izziv.

Za premišljeno in smiselno uporabo tarčnih zdravil je potreben podatek o trenutno prisotnih molekularnih spremembah v rakavem tkivu in tudi ponovne biopsije tumorjev. Izraženost



vodilnih onkogenov se med sistemskim zdravljenjem namreč spreminja (t. i. darvinizem rakavih celic), zaradi česar je treba zdravljenje prilagajati molekularnim spremembam. Ker je dostop do tumorskega tkiva pri bolnikih z RP pogosto težak, je ohrabrujoč podatek, da je mogoče EGFR mutacije danes določiti tudi v cirkulirajoči tumorski DNA v periferni krvi ali celo v urinu. Prilaganje zdravljenja trenutnemu vodilnemu onkogenu imenujemo precizno zdravljenje rakavega bolnika. To zdravljenje veliko obeta.

## NEŽELENI UČINKI TARČNEGA ZDRAVLJENJA IN INTERAKCIJE

Proti EGFR in ALK usmerjeni TKI so varna zdravila. V primerjavi s kemoterapijo redkeje povzročajo resne, življenje ogrožajoče neželene učinke. Je pa delež bolnikov, ki med zdravljenjem doživi neželene učinke katerekoli stopnje, visok, in sicer 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 in Tabela 3).

**Tabela 2.** Preprečevanje in zdravljenje kožnih sprememb ob zdravljenju s proti EGFR in 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 GKK
Hude spremembe	Dodatno sistemski antibiotik doksiciklin Dodatno sistemski GKK Začasna prekinitve tarčnega zdravljenja

**Tabela 3.** Zdravljenje driske ob zdravljenju s proti EGFR in proti ALK usmerjenimi tarčnimi zdravili.

Stopnja driske	Ukrepanje
Blaga in zmerna (odvajanje blata 4 do 6x dnevno in neprizadet bolnik)	Dieta, loperamid, spremljanje bolnika Trajanje > 48 ur: začasna prekinitve tarčnega zdravljenja in razmislek o hospitalizaciji
Huda in zelo huda (odvajanje blata > 6x dnevno in/ali prizadet bolnik)	Začasna prekinitve tarčnega zdravljenja Hospitalizacija, parenteralno nadomeščanje tekočin in elektrolitov, loperamid, antibiotiki v primeru febrilnega stanja

Oba neželena učinka je mogoče preprečiti ali pa vsaj omiliti z ustreznimi ukrepi, kot so skrbna higiena in nega kože, z uporabo vlažilnih mazil na osnovi sečnine ter ustrezna prehrana, prilagojena odvajanju blata. Ob hujših spremembah kože je treba razmisliti o lokalni, peroralni ali celo parenteralni uporabi antibiotikov ter kortikosteroidov. Ob hujši driski je treba poleg hidracije in diete uvesti zdravljenje z loperamidom. Če gre za hujše spremembe, je treba zdravljenje za nekaj dni tudi prekiniti, ob tem pa se potruditi, da s podpornimi ukrepi in zdravljenjem bolniku omogočimo čimprejšnje nadaljevanje tarčnega zdravljenja. Ob prekinitvah zdravljenja lahko pride do hitre rasti tumorja in zasevkov.

Pogost neželeni učinek je še poslabšanje jetrnih testov, ki pa izjemno redko povzroči klinično pomembno okvaro jeter, a velikokrat zahteva prekinitev zdravljenja. Proti ALK usmerjena zdravila lahko povzročijo tudi blage motnje vida, zaprtje, slabost in bruhanje, otekline ali motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, ki večinoma ne zahtevajo ukrepanja ali prekinitve zdravljenja.

Tarčna zdravila nove generacije prinašajo s seboj nove sopojave, na katere moramo biti pozorni. Mednje sodijo hiperglikemija, motnje srčnega ritma in druge. Neželeni učinek zdravljenja s proti EGFR ali ALK usmerjenimi TKI je lahko tudi pnevmonitis. K sreči je ta zaplet zelo redek in se pojavi pri zelo majhnem deležu bolnikov. Ob nepojasnjenem pojavu kratke sape ali kašlja je treba pomisliti na pnevmonitis in bolnika nemudoma napotiti k lečečemu onkologu. Pnevmonitis zahteva prekinitev zdravljenja s tarčnim zdravilom in uvedbo podpornega zdravljenja z glukokortikoidi.

Tarčna zdravila so lahko pogosto predmet farmakokinetične interakcije, tako na ravni absorpcije kot na ravni metabolizma. Večina peroralnih tarčnih zdravil je topna v nizkem pH in ob sočasnem jemanju zdravil, ki dvigujejo pH v želodcu (antacidi ali zaviralci protonske črpalke), lahko zmanjša topnost tarčnih zdravil in njihovo biološko uporabnost. Zato je treba časovno ločiti jemanje obeh zdravil. Drugi sklop interakcij predstavljajo interakcije na ravni metabolizma. Velika večina peroralnih tarčnih zdravil se presnavlja preko 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. Zato je razmislek o interakcijah na ravni metabolizma nujen pri vseh peroralnih tarčnih zdravilih. Najpogosteje uporabljana zdravila, ki stopajo v interakcije s tarčnimi zdravili, so predstavljena v Tabeli 4.

Pri interakcijah ne smemo pozabiti na prehranske dodatke in zdravila rastlinskega izvora. Za šentjanževko in grenivko je dokazano, da lahko preko CYP spremenita plazemske koncentracije tarčnih zdravil ter posledično njihovo učinkovitost in toksičnost. Pri bolnikih z rakom je treba vedno skrbno pretehtati uporabo drugih zdravil in prehranskih dodatkov.



**Tabela 4.** Najpogosteje uporabljana zdravila in živila, ki stopajo v klinično pomembne interakcije s peroralnimi tarčnimi zdravili za zdravljenje raka pljuč.

Inhibitorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: povečajo plazemske koncentracije tarčnih zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
CYP3A4	Antibiotiki: klaritromicin, Antimikotiki: itraconazol, vorikonazol, ketokonazol, flukonazol Kardiovaskularna zdravila: diltiazem, verapamil Drugo: grenivka, agrumi Podporno zdravljenje raka: aprepitant
CYP2D6	Antidepresivi: bupropion, fluoksetin, paroksetin, duloksetin Antimikotiki: terbinafin Drugi: mirabegron, propafenon
CYP1A2	Antibiotiki: ciprofloksacin
P-glikoprotein	Antibiotiki: klaritromicin Antimikotiki: itraconazol Kardiovaskularna zdravila: amiodaron, dronedaron, ranolazin, verapamil
Induktorji jetrnih citokromov in P-glikoproteina: zmanjšajo plazemske koncentracije tarčnih zdravil, ki se presnavljajo preko navedenih proteinov	
CYP3A4	Antiepileptiki: karbamazepin, fenitoin, barbiturati (metilfenobarbital, primidon) Druga: rifampicin, šentjanževka
CYP2D6	Podporno zdravljenje raka: kortikosteroidi
CYP1A1/A2	Cigaretni dim

## ALI SMO ŽE DOSEGLI PLATO OZIROMA KAKO DALJE?

Pri tarčnem zdravljenju raka pljuč gotovo še nismo dosegli platoja in pred nami je še veliko izzivov oz. prostora za izboljšave. V teku je razpoznava številnih novih molekularnih označevalcev raka pljuč in razvoj novih tarčnih zdravil. Znani so že številni vodilni onkogeni, kot so HER2 mutacije, MET pomnožitve oz. mutacije MET, mutacije BRAF itd., proti katerim imamo praktično že razvita učinkovita tarčna zdravila. In samo stvar časa je, kdaj bodo prišla v rutinsko uporabo. Nove metode molekularne biologije, kot je sekvenciranje nove generacije, pa omogočajo razpoznavo vedno novih vodilnih onkogenov in tarč za tarčna zdravila, ki bodo, upamo, da v kratkem, razvita tudi za ploščatocelični in drobnocelični rak pljuč. Danes tarčno zdravljenje še vedno lahko nudimo le petini vseh bolnikov z razsejanim rakom pljuč. V teku so raziskave, ki bodo, upajmo kmalu, uvedle tarčno zdravljenje tudi v dopolnilno sistemsko zdravljenje operabilnega raka pljuč. Velik izziv pa sta tudi izboljššan prehod tarčnih zdravil v CŽS in boljši toksični profil tarčnih zdravil. Nova zdravila, kot sta osimertinib in alektinib, dajeta upanje, da so v tej smeri možne bistvene izboljšave. Nenazadnje pa ostaja velik, neodgovorjen izziv učinkovitost kombiniranega zdravljenja s tarčnimi zdravili in z imunoterapijo, kjer bi se združila takojšen učinek tarčnega zdravljenja in dolgotrajen učinek imunoterapije ter tako omogočila dober in dolgotrajen nadzor bolezni tudi pri napredovalem raku pljuč.

## ZAKLJUČKI

Razpoznava molekularnih označevalcev, ki so vodilni onkogeni raka pljuč, je omogočila delitev raka pljuč v molekularne podtipe in razvoj učinkovitih tarčnih zdravil, predvsem za NDRP. Danes se pri vseh bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim rakom pljuč rutinsko določa EGFR mutacije ter ALK in ROS1 prerazporeditve. Bolnike s potrjenimi označevalci se nato zdravi z ustreznimi tarčnimi zdravili.

Najpogostejša neželena učinka proti EGFR ali ALK usmerjenih TKI so kožne spremembe in driska. Oba neželena učinka je mogoče z ustreznimi preventivnimi in podpornimi ukrepi (higiena kože, hidrantna mazila, dieta, loperamid) v veliki meri preprečiti ali vsaj omiliti. Zelo redko so neželene učinki resni in zahtevajo nekajdnevno prekinitev tarčnega zdravljenja.

Tarčno zdravljenje raka pljuč še ni doseglo platoja. Nove metode molekularne biologije, kot je sekvenciranje nove generacije, omogočajo razpoznavo novih vodilnih onkogenov. V razvoju so nova tarčna zdravila, tudi za ploščatoceličnega raka pljuč in zdravila z boljšim prehodom v CŽS in boljšim varnostnim profilom. Potekajo tudi raziskave dopolnilnega tarčnega zdravljenja in nenazadnje je v fazi preizkušanja kombinacija tarčnega zdravljenja in imunoterapije.



## LITERATURA

1. Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1189–203.
2. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe; The Insight Study. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1270–4.
3. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol* 2014; 48:173–83.
4. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, 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.
5. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu C, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 721–8.
6. Yang CJ, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 729–36.