

*Maciej Krzakowski

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Non-small-cell lung cancer

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Streszczenie

Wskaźniki przeżycia chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca pozostają niezadowolające niezależnie od wprowadzenia wielu nowych możliwości leczenia. Dalszy postęp zależy od pomyslnych prób wyjaśnienia złożonej patofizjologii nowotworu, ponieważ niedrobnokomórkowy rak płuca jest chorobą niejednorodną. Wprowadzanie nowych leków cytotoksycznych i ukierunkowanym molekularnie działaniu cytostatycznym stanowi potencjalny kierunek postępu. Rozważne współdziałanie teorii i kliniki może pomóc w określeniu nowych celów terapeutycznych i lepszej identyfikacji optymalnych metod leczenia wobec indywidualnych chorych. Obecnie najbardziej obiecujące są próby stosowania leków o działaniu antyangiogennym oraz hamującym tyrozynową kinazę naskórkowego czynnika wzrostu.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, leki celowane, leki o działaniu antyangiogennym, leki hamujące tyrozynową kinazę naskórkowego czynnika wzrostu

Summary

Despite the introduction of numerous new options in the treatment of non-small-cell lung cancer in recent years, survival rates of patients remain unsatisfactory. Further progress depends on successful attempts to clearly define the complex pathophysiology of the disease, since non-small-cell lung cancer is very heterogeneous malignancy. The development of new cytotoxic and molecularly oriented cytostatic agents represents potential way of progress. Careful coordination between the theory and the clinic may help to identify new therapeutic targets and to better select optimal treatment methods for individual patients. Currently, the most promising are efforts to use antiangiogenic agents and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.

Key words: non-small-cell lung cancer, targeted agents, antiangiogenic agents, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors

WPROWADZENIE

Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów chorych na złośliwe nowotwory. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi obecnie około 80-85% wszystkich pierwotnych nowotworów układu oddechowego. Rokowanie chorych na NDRP jest nadal niezadowolające (wskaźnik pięcioletnich przeżyć ogółem nie przekracza 15%), co wynika przede wszystkim z rozpoznawania nowotworu w zaawansowanym stadium choroby u większości chorych (1). Zmiana niekorzystnej sytuacji jest możliwa dzięki pierwotnej profilaktyce (eliminacja narażenia na działanie szkodliwych składników tytoniowego dymu), wczesnemu wykrywaniu oraz bardziej skutecznemu leczeniu. Wśród możliwości zwiększenia wartości metod leczenia istotne znaczenie ma identyfikacja nowych leków przeciwnowotworowych o działaniu cytotoksycznym lub cytostatycznym. Leki o działaniu cytostatycznym należą do grupy ukierunkowanych molekularnie (tzw. leki celowane), co oznacza działanie na określone cele w komórkach nowotworu.

Najbardziej obiecujące wyniki odnotowano dotychczas w badaniach nad wykorzystaniem leków o działaniu hamującym działanie proangiogenego czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) oraz inhibitorów tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR). Obecne opracowanie przedstawia wyniki wspomnianych badań oraz omawia obszary kontrowersji w związku z praktycznym wykorzystaniem wymienionych leków.

HAMOWANIE TYROZYNOWEJ KINAZY EGFR

Działanie drobnocząsteczkowych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynibu i gefitynibu – polega na odwracalnym hamowaniu receptorowego białka, które występuje u chorych na NDRP w związku z mutacjami w genie *EGFR* (najczęściej – delecja w eksonie 19. lub mutacja w eksonie 21.). Wspomniane mutacje w genie *EGFR* – stwierdzone u około 10% chorych na NDRP w populacji kaukaskiej – powodują aktywację procesów

pobudzenia kilku szlaków przekazu sygnałów, co wpływa na istotne cechy biologiczne nowotworu (np. zdolność proliferacji i migracji lub wrażliwość na chemioterapię) (2).

Wartość inhibitorów EGFR oceniano początkowo w ramach kolejnych linii leczenia chorych z rozpoznaniem NDRP, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii – w przypadku erlotynibu wykazano możliwość znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego o około 2 miesiące wobec placebo (3), natomiast korzyści dla gefitynibu były mniejsze i nie osiągnęły poziomu statystycznej istotności (4). Z kolei, porównanie gefitynibu z chemioterapią docetakselem w ramach drugiej linii leczenia wykazało porównywalną wartość obu metod (5).

Zastosowanie erlotynibu lub gefitynibu jednocześnie z chemioterapią w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP nie przyniosło korzyści w dotychczasowych badaniach z losowym doбором chorych, natomiast podtrzymujące leczenie erlotynibem po zakończeniu chemioterapii i uzyskaniu odpowiedzi lub stabilizacji choroby spowodowało znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby o około 4 tygodnie (6). Porównanie gefitynibu z wielolekową chemioterapią karboplatiną i paklitaksellem wykazało przewagę inhibitora EGFR pod względem wpływu na ryzyko progresji choroby u chorych rasy żółtej z obecnością mutacji w genie *EGFR* (7) – w wymienionej populacji chorych leczenie gefitynibem zmniejszyło ryzyko progresji o 52%.

Stosowanie erlotynibu lub gefitynibu bez uwzględnienia charakterystyki klinicznej lub/i molekularnej prowadzi do uzyskania obiektywnych korzyści zaledwie u około 10% chorych na zaawansowanego NDRP. Retrospektywne analizy wyników dotychczasowych badań wskazują, że większe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści dotyczy Azjatów i kobiet oraz chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i osób, które nigdy nie paliły tytoniu (2). Znaczenie wymienionych czynników nie zostało jednak potwierdzone w ramach prospektywnych badań, co stanowiło uzasadnienie dla poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych (tzw. biomarkery) (8).

Najbardziej wartościowym biomarkerem korzyści z leczenia inhibitorami EGFR – na podstawie wyników dotychczasowych badań – wydaje się obecność aktywujących mutacji w genie *EGFR*, które są częściej obserwowane u chorych z wymienionymi wyżej cechami fenotypu (np. kobiety lub chorzy na gruczolakoraka). Wskaźniki odpowiedzi u chorych z i bez wspomnianych mutacji wynoszą odpowiednio 20-90% i 10-20% (9).

Skuteczność inhibitorów EGFR jest również większa u chorych, u których występuje zwiększona liczba kopii genu *EGFR* (amplifikacja lub polisomia) (3, 4). Najślabsze znaczenie predykcyjne ma natomiast zwiększenie ekspresji białka EGFR, a obecność mutacji w genie *KRAS* (15-25% chorych na NDRP) wiąże się z brakiem korzyści w następstwie stosowania inhibitorów EGFR (10).

Ograniczenie wartości inhibitorów EGFR stanowi nabyta oporność – po okresie odpowiedzi dochodzi do progresji choroby nawet u chorych dobranych na podstawie analizy biomarkerów, co jest następstwem selekcji klonów

komórkowych z obecnością innych mutacji lub/i aktywacji dodatkowych szlaków przekazu sygnałów wewnątrzkomórkowych (9). Identyfikacja leków o szerszym zakresie działania może przyczynić się do zwiększenia skuteczności ukierunkowanego molekularnie leczenia chorych na zaawansowanego NDRP.

Jednym z przykładów możliwości zwiększenia skuteczności molekularnie ukierunkowanego leczenia zaawansowanego NDRP jest jednoczesne wykorzystanie hamowania EGFR oraz receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1 receptor*; IGF-1R), który pobudza dodatkowe szlaki przekazu sygnałów w sytuacji zablokowania EGFR (11). Inną metodą jest stosowanie leków o działaniu na EGFR i VEGF – przykładem tzw. „podwójnych blokerów” jest wandeetanib, który teoretycznie może wykazywać aktywność w sytuacji powstania oporności na leczenie anty-EGFR (12). Wartościowe może być również stosowanie inhibitorów EGFR o nieodwracalnym działaniu hamującym oraz leków blokujących EGFR i inne receptory rodziny HER (ang. *human epidermal receptors*) (9). Wszystkie wymienione metody oddziaływania na EGFR są obecnie przedmiotem prospektywnych badań II lub III fazy.

HAMOWANIE VEGF

Podstawowe znaczenie w progresji wielu nowotworów – w tym NDRP – ma tworzenie nowych naczyń krwionośnych, a bardzo istotnym czynnikiem w procesie neoangiogenezy jest VEGF (13). Jedynym lekiem o działaniu antyangiogennym i potwierdzonej wartości w NDRP jest bewacyzumab – monoklonalne przeciwciało wiążące się z wszystkimi izoformami VEGF i hamujące aktywację odpowiednich receptorów.

Wartość bewacyzumabu stosowanego łącznie z chemioterapią poddano ocenie w ramach prospektywnych badań z losowym doбором chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia z powodu zaawansowanego NDRP (14-16). Wyniki wspomnianych badań nie są jednoznaczne – w każdym z cytowanych badań stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast statystycznie istotny wpływ na czas przeżycia całkowitego (różnica – 2 miesiące) udokumentowano jedynie w jednym z doświadczeń (15).

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią może być rozważane jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka, ponieważ chorzy na NDRP z przewagą utkania raka płaskonabłonkowego mieli znacznie gorszą tolerancję leczenia. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że leczenie antyangiogenne zwiększa częstość i nasilenie niepożądanych działań chemioterapii (14-16) i nie powinno być podejmowane u chorych z krwiotłuciem, poważnymi zaburzeniami w układzie krzepnięcia lub incydentami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie oraz u chorych otrzymujących leki antyagregacyjne i przeciwkrzepliwie. Informacje na temat bezpieczeństwa leczenia z udziałem bewacyzumabu chorych z przerzutami w mózgu nie mają wystarczającej wartości naukowej, ponieważ są oparte na wynikach badań bez losowego doboru chorych.

Dotychczas nie została potwierdzona wartość bevacyzumabu stosowanego w ramach podtrzymującego leczenia oraz w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu ukierunkowanym molekularnie, a także nie ma dowodów na skuteczność w ramach kolejnych linii leczenia.

Najważniejszym ograniczeniem w stosowaniu bevacyzumabu jest brak czynników o charakterze predykcyjnym – dotychczas nie została potwierdzona predykcyjna wartość oceny stężeń VEGF oraz wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ang. *intracellular adhesive molecule*; ICAM) (17) w krążeniu oraz innych biomarkerów. Wyjaśnienia wymaga związek między prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie antyangiogenne i polimorfizmami VEGF (18).

Próby optymalizacji pod względem doboru chorych do leczenia antyangiogennego obejmują również badanie z udziałem innych leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy VEGF (np. sorafenib lub sunitynib), jednak wyniki dotychczas opublikowanych badań nie są zachęcające (niewielka skuteczność i dodatkowe

działania niepożądane). Bardziej obiecujące są wyniki badań z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów anty-EGFR i VEGF (np. wandetanib lub aksytynib) (19, 20), ale również w odniesieniu do wymienionych leków kluczowe znaczenie będzie miała identyfikacja biomarkerów o znaczeniu predykcyjnym.

PODSUMOWANIE

Translacyjne badania – wykorzystanie genomiki i proteomiki w określeniu możliwości zasadniczej zmiany rokowania chorych na NDRP – stanowią nadzieję i powinny być kontynuowane. Nowoczesne technologie pozwalają na większą precyzję w identyfikowaniu molekularnych i genetycznych podtypów NDRP, które różnią się pod względem biologicznym. Ustalenie profilu genetycznych i molekularnych NDRP wymaga gromadzenia tkankowego materiału i prowadzenia badań o charakterze prospektywnym w celu dostosowania poszczególnych metod leczenia do indywidualnej charakterystyki chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa 2009.
2. Gazdar AF: Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1018-1020.
3. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
4. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al.: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-1537.
5. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al.: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-1818.
6. Capuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al.: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-529.
7. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
8. Kumar A, Petri ET, Halmos B, Boggson TJ: Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1742-1751.
9. Doebele RC, Oton AB, Peled N et al.: New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 1-12.
10. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X et al.: KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2890-2896.
11. Morgillo F, Kim WY, Kim ES et al.: Implication of the insulin-like growth factor-1R pathway in the resistance of non-small-cell lung cancer cells to treatment with gefitinib. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2795-2803.
12. Ichihara E, Ohashi K, Takigawa N et al.: Effects of vandetanib on lung cancer adenocarcinoma cells harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation *in vivo*. *Cancer Res* 2009; 69: 5091-5098.
13. Ferrara N: Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527-543.
14. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al.: Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-2191.
15. Sandler A, Gray R, Perry MC et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
16. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al.: Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
17. Dowlati A, Gray R, Sandler AB et al.: Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1407-1412.
18. Schneider BP, Wang M, Radovich M et al.: Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4672-4678.
19. Heymach JV, Paz-Ares L, De Braud F et al.: Randomized phase II study of vandetanib alone or with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5407-5415.
20. Schiller JH, Larson T, Ou SH et al.: Efficacy and safety of axitinib in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3836-3841.

otrzymano/received: 21.12.2010
zaakceptowano/accepted: 10.01.2011

Adres/address:
*Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: maciekk@coi.waw.pl