

# Šiuolaikinės plaučių vėžio taikinių terapijos galimybės

Virginija Kalinauskaitė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, taikinių terapija, individualizuotas gydymas, tirozino kinazės inhibitoriai, monokloniniai antikūnai.

**Santrauka.** Onkologinės ligos – šiandienos visuomenės rykštė. Didžiosios Britanijos vėžio tyrimų fondo (angl. *Cancer Research UK*) duomenimis, 2012 metais vėžys diagnozuotas 14,1 mln. suaugusiųjų (iš jų 13 proc. plaučių vėžys), o nuo jo mirė 8,2 mln. žmonių (iš jų 19 proc. nuo plaučių vėžio). Viena labiausiai visame pasaulyje paplitusių onkologinių ligų yra plaučių vėžys, kasmet vis „gerinantis“ savo sergamumo ir mirtingumo rodiklius. Statistikos duomenimis, Lietuvoje šia liga 2008 m. sirgo apie 81 vyras ir 10 moterų iš 100 tūkst. gyventojų. Pagrindinė plaučių vėžio priežastis – rūkymas, todėl nenuostabu, kad tai viena dažniausia vyrų onkologinė liga tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje [1, 2]. Pastaruoju metu rūkymui tampant įprastine socialine bendravimo norma, vis dažniau liga diagnozuojama ir moterims. Didėjantis plaučių vėžiu sergančių žmonių skaičius kelia nerimą dėl itin blogos ligos prognozės: 5 metų išgyvenamumas Lietuvoje tesiekia vos 9 proc., Europoje – 10 proc., pasaulyje – 15 proc. [3]. Standartinis lokaliai išplitusio ar metastazinio plaučių vėžio gydymas yra chemoterapija. Mokslininkams detaliau ištyrus vėžines ląsteles ir nustatčius jų augimą skatinančius veiksnius, sukurti vaistai, tikslingai veikiantys būtent juos (taikinių terapija). Kovoiant su nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), nauji ligos patogenezės molekuliniai ir genetiniai aspektai atvėrė kelią taikinių terapijai bei individualizuotam plaučių vėžio gydymui.

## PLAUČIŲ VĖŽIO ETIOPATOGENEZĖ

Tiksli plaučių, kaip ir kitų lokalizacijų vėžio, priežastis nėra žinoma, bet plaučių vėžio rizikos veiksniai gana detaliai ištyrinėti. Svarbiausi jų – rūkymas (aktyvus ir pasyvus), profesiniai veiksniai (pvz.: kontaktas su asbestu, anglies dervos produktais, arsenu), oro tarša, neprofesinės jonizuojančios spinduliuotės ekspozicijos poveikis. Plaučių vėžio išsivystymui įtakos gali turėti gretutinės plaučių ligos (pvz., obstrukcinė plaučių liga padvigubina tikimybę susirgti plaučių vėžiu), svarbus ir genetinis polinkis. Pagrindinis rizikos veiksnys, rūkymas, lemia net 95 proc. visų plaučių vėžio atvejų (kancerogenezę skatina kancerogeninės medžiagos, rūkant susikaupiančios plaučiuose). Cigarečių dūmuose yra apie 4 tūkst. cheminių medžiagų, iš jų daugiau kaip 40 žinomų kancerogenų. Ilgai veikiant šioms medžiagoms, pažeidžiama genetinė ląstelės informacija, ir ji pradeda intensyviai, nevaldomai dalytis formuodama auglį. Rizika susirgti plaučių vėžiu tiesiogiai priklauso tiek nuo surūkomų per dieną cigarečių skaičiaus, tiek nuo rūkymo trukmės. Tikimybę susirgti plaučių vėžiu beveik dvigubai padidina ir pasyvus rūkymas.

Patogeneziškai plaučių vėžys vystosi etapais. Veikiant kancerogenams, atsiranda negrįžtamų nuolat pažeidžiamų

ląstelių genetinės informacijos pokyčių, aktyvacijos metu ląstelės įgauna vis daugiau vėžinių savybių ir iš ikinavikinių tampa navikinėmis, formuojančiomis navikinį darinį ir sukeliančiomis klinikinius simptomus. Pastaruoju metu intensyviai tyrinėjami biologiniai NSLPV patogenezės žymenys: epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) aktyvinančios mutacijos, kraujagyslių endotelio veiksniai (pvz., kraujagyslių endotelio augimo veiksnys, angl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGF), anaplazinės limfomos tirozino kinazės (angl. *Anaplastic lymphoma kinase*, ALK) ir kiti. Šie biologiniai žymenys turi bendrą bruožą – skatina nekontroliuojamą ląstelių augimą bei piktybinių navikų susidarymą ir yra naujausio plaučių vėžio gydymo – taikinių terapijos – objektas.

## MOLEKULINIAI PLAUČIŲ VĖŽIO ŽYMENYS

Molekuliniai vėžio žymenys leidžia prognozuoti ligos agresyvumą, jautrumą gydymui [1]. Plaučių navikams būdingos ląstelės ciklo valdymo, augimo signalų perdavimo, apoptozės mechanizmų pažeidimas [4]. Padidėjusi EGFR ir / ar jo ligandų (EGE, TGF- $\alpha$ , amfiredulino) raiška susijusi su bloga naviko ląstelių diferenciacija, didesne proliferacija,

vėlesne ligos stadija, metastazių rizika ir trumpesniu išgyvenamumu [2, 4, 5, 6]. VEGF-A genas (lokusas 6p12) koduoja kraujagyslių augimo veiksnį A. Padidėjusi šio veiksnio ar jo receptoriaus raiška būdinga daugelio lokalizacijų navikams ir siejama su naviko kraujagyslių tinklo intensyvumu, naviko išvešėjimu, plitimu į limfmazgius. NSLPV aktyvinančios VEGF-A pažaidos lemia metastazavimą, trumpesnį išgyvenamumą [2]. Kartu su VEGF-A vykstančios kitų genų (TP53, RB ir BCL2) pažaidos gali sąlygoti atsparumą gydymui cisplatina [2, 7]. Molekulinių pakitimų specifiskumas sergant vėžiu lėmė naujos kartos taikinių terapijos eros pradžią. NSLPV atveju sprendžiant gydymo parinkimo klausimą, svarbiausi yra EGFR, VEGF-A, ALK žymenys.

**EGFR** – ląstelės paviršiaus baltymas, paprastai dalyvaujantis ląstelėms augant ir dalijantis. Nustatyta, kad EGF ir jo receptorių (EGFR [HER1; ErbB1]) atlieka esminį vaidmenį vykstant normalių ir vėžinių ląstelių augimui bei proliferacijai. EGFR aktyvinanti mutacija vėžio ląstelėje yra svarbus veiksnys, skatinantis naviko ląstelių augimą, blokuojantis apoptozę, didinantis angiogenezės faktorių gamybą ir palengvinantis metastazavimo procesą [1, 2]. Todėl kai kurios NSLPV ląstelės, turėdamos per daug EGFR, padeda navikinėms ląstelėms augti greičiau ir vėžiui progresuoti. Dažniausios EGFR mutacijos – 19 egzono delecija ir L858R [1]. EGFR aktyvinančios mutacijos dažniau nustatomos moterims, nerūkantiems ir esant adenokarcinomos histologiniam plaučių vėžio variantui. Efektyviai EGFR signalinį kelią blokuoja ir neleidžia navikinėms ląstelėms augti EGFR tirozino kinazių inhibitoriai [2, 8–10].

**VEGF-A.** Kraujagyslių endotelio augimo veiksnys (VEGF-A) – signalinė molekulė, skatinanti naviko kraujagyslių augimą (angiogenezę), ląstelių migraciją ir apoptozės blokavimą [2, 8–10]. Navikas augdamas formuoja kraujagysles, kad užsitikrintų sau pakankamą mitybą. Didelė VEGF-A koncentracija blogina NSLPV prognozę [2, 8]. Taikinių terapija turi blokuoti naujų kraujagyslių augimą. Anti-VEGF mažina naviko kraujagyslių kiekį, normalizuoja išlikusias kraujagysles, blokuoja naujų kraujagyslių augimą. Sutrikus kraujagyslių formavimuisi, navikinės ląstelės, negaudamos maisto medžiagų, nustoja dalytis ir augti [11].

**ALK.** Apie 5 proc. NSLPV sergančių žmonių turi ALK geną su translokacijomis (aberacijomis) [2, 8, 9]. ALK genas su translokacijomis paprastai nustatomas nerūkiesiems arba „mažo rūkymo stažo“ asmenims, turintiems histologiškai nustatytą adenokarcinomos tipo NSLPV. Persitvarčius ALK genai, gaminamas nenormalus ALK baltymas, skatinantis ląsteles augti greičiau ir plisti [8].

**PD-1, PD-L1.** Pasaulyje nuolat vyksta tyrimai, kurių metu siekiama surasti naujų molekulinį plaučių vėžio žymenų, galinčių būti saugesnio gydymo taikinių. Pastaruoju metu intensyviai tyrinėjamas programuotos ląstelių žūties 1 (angl. *Programmed cell Death-1*, PD-1) signalinis kelias ir programuotos ląstelių žūties ligandas 1 (angl. *Programmed cell Death Ligand-1*, PD-L1) bei atitinkamai PD-1 ir PD-L1 inhibitoriai. Manoma, PD-1 signalinis kelias yra labai svarbus imuninei sistemai bandant

kontroliuoti vėžį. Blokuojant šį kelią PD-1 ir PD-L1 monokloniniais antikūnais, galima tikėtis gero NSLPV atsako į gydymą ir sėkmingai kontroliuoti ligą.

## TAIKINIŲ TERAPIJOS PRINCIPAI

Taikinių terapija – tai vienas iš naujausių ir sparčiai tobulinamų pažengusio plaučių vėžio gydymo metodų, kurio tikslas – kontroliuoti arba sustabdyti vėžinių ląstelių augimą. Biologiniai vaistai sąveikauja su pakitusiu baltymu, aptinkamu tik vėžinėse ląstelėse, ir atrankiai jį blokuoja. Vėžinė ląstelė dažniausiai ne nužudoma, o tik sustabdomas jos augimas ir dauginimasis [2]. Naujos kartos vaistai labai efektyvūs, tačiau tinka tik tiems ligoniams, kurių navike nustatomas vaisto taikiny. Taikinių terapijos raidai postūmį davė šiuolaikiniai mokslo pasiekimai, jais pagrįstos naujos technologijos. Taikinių terapijos pranašumas yra selektyvumas tam tikram taikiniui navikinėse ląstelėse, mažai nepageidaujamo poveikio reiškinių ir kartu didelis antinavikinis efektyvumas, geresnis ligonių išgyvenamumas [2, 3, 8]. Taikinių terapija esant NSLPV gali būti skiriama kaip pirmos arba antros eilės gydymas, kaip sudėtinio gydymo dalis ar viena. Šiuo metu Lietuvoje skiriami taikinių terapijos vaistai yra tirozino kinazės inhibitoriai, blokuojantys EGFR, ir monokloniniai antikūnai, blokuojantys VEGF receptorių. Augimo veiksniai, jų receptoriai turi įtakos vėžinių ląstelių proliferacijai, išgyvenamumui ir plitimui. Šių veiksmų raiška labai padidėja sergant onkologinėmis ligomis ir yra antinavikinės terapijos taikiniai. EGF hipersekrecija siejama su agresyvia ligos eiga ir prognoze [2]. Diagnozavus NSLPV ir priimant sprendimą dėl chemoterapijos ir (ar) biologinės (taikinių) terapijos gydymo, būtina įvertinti prognozinis ir predikcinis veiksniai. Remiantis Lietuvoje galiojančiomis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [12], nustačius aktyvinančią EGFR mutaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais. Jei aktyvinanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais. Jei aktyvinančios EGFR mutacijos nenustatoma ar tyrimas neatliktas, vienas iš galimų gydymo variantų yra monokloninio antikūno bevacizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu.

## TAIKINIŲ TERAPIJOS VAISTAI

Pagrindinės taikinių terapijos vaistų grupės – tirozino kinazės inhibitoriai ir monokloniniai antikūnai.

Tirozino kinazės – tai fermentai, kurie perkelia fosfato grupes ant tirozino liekanų; daugelio signalinių kaskadų mediatoriai. EGFR tirozino kinazės inhibitorius ląstelėse slopina EGFR fosforilinimą. EGFR raiška vyksta ant normalių ir vėžinių ląstelių paviršiaus. Tiriant neklinikiniais modeliais, EGFR fosfotirozino slopinimas sukelia ląstelių sąstingį ir (arba) žūtį. EGFR mutacijos gali sukelti sudėtinį apoptozę slopinančių ir proliferaciją skatinančių signalų perdavimo mechanizmų aktyvinimą.

Monokloninis antikūnas – tai žmogaus sukurta specifinių imuninės sistemos baltymų versija, kai baltymas, atpažinęs vadinamąjį antigeną, prie jo prisijungia. Sutrikdomas naviko angiogenezės procesas.

**Erlotinibas (*Tarceva*<sup>®</sup>)** yra tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas pirmos eilės lokaliai išplitusiam arba metastaziniam NSLPV gydyti, kai yra nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų. Gali būti skiriamas vienas palaikomajam gydymui asmenims, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastaziniu NSLPV, kuriems liga stabilizavosi po keturių kursų standartinės pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu arba po bent vieno ankstesnio nesėkmingo chemoterapijos kurso [10, 13]. Stiprus erlotinibo poveikis blokuojant signalų perdavimo, kuriame dalyvauja EGFR, mechanizmus auglių, kuriuose nustatoma šių EGFR mutacijų, ląstelėse paaiškinamas stipriu erlotinibo prisijungimu prie EGFR mutavusio kinazės domeno ATF jungimosi sričių. Dėl nuoseklaus signalų perdavimo blokavimo ląstelių proliferacija sustoja, o per vidinį apoptozę skatinantį mechanizmą sukeliama ląstelės žūtis [13]. *Tarceva*<sup>®</sup> veiksmingumas skiriant pirmos eilės gydymui NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR aktyvinančios mutacijos, buvo įrodytas III fazės atviru klininiu atsitiktinių imčių tyrimu (ML 20650, EURLAC). Tyrime dalyvavo metastaziniu arba lokaliai išplitusiu (IIIB ir IV stadijos) NSLPV sergantis baltaodžiai pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ar kitoks sisteminis išplitusio vėžio gydymas ir kuriems buvo nustatytos EGFR tirozino kinazės srities mutacijos (19 egzono delecija arba 21 egzono mutacija). Pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes: vieni buvo gydomi 150 mg *Tarceva*<sup>®</sup> paros doze, kiti – iki 4 kursų chemoterapija dviem preparatais, iš kurių vienas buvo platinos darinys. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo. *Tarceva*<sup>®</sup> grupėje šio laikotarpio mediana buvo 9,4 mėn., chemoterapijos grupėje – 5,2 mėn., o rizikos santykis (RS) – 0,42, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,27–0,64,  $p < 0,0001$  [3]. Palaikomojo gydymo *Tarceva*<sup>®</sup>, skiriamo NSLPV gydyti po pirmos eilės chemoterapijos, saugumas ir veiksmingumas buvo įrodytas klinikiniam atsitiktinių imčių dvigubai aklame placebo kontroliuojamame tyrimo (BO18192, SATURN). Jame dalyvavo 889 pacientai, sirgę lokaliai išplitusiu arba metastaziniu NSLPV, kuris neprogresavo po keturių kursų chemoterapijos dubletų platinos preparatų pagrindu. Atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti pacientai iki ligos progresavimo buvo gydomi arba geriamąja *Tarceva*<sup>®</sup> 150 mg doze vieną kartą per parą, arba placebo doze vieną kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis – visų pacientų ir pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR aktyvinanti mutacija, išgyvenamumas be ligos progresavimo. Pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo daugiau kaip 1 balas, ir tie, kurie sirgo reikšmingomis kepenų ar inkstų ligomis, į šį tyrimą neįtraukti. *Tarceva*<sup>®</sup> grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo RS, lyginant su placebo grupe, buvo 0,71 (95 proc. PI 0,62–0,82;  $p < 0,0001$ ). *Tarceva*<sup>®</sup> gydytų

grupėje išgyvenamumas be ligos progresavimo vidutiniškai siekė 22,4 sav., placebo grupėje – 16,0 savaičių [8]. Pagrindinę analizę papildanti pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR, populiacijos ( $n = 621$ ) duomenų analizė parodė, kad išgyvenamumo be ligos progresavimo RS buvo 0,69 (95 proc. PI 0,58–0,82;  $p < 0,0001$ ), vidutinė trukmė *Tarceva*<sup>®</sup> grupėje – 22,8 sav., placebo grupėje – 16,2 sav. Pacientų, kurių liga neprogresavo iki 6 mėnesio, *Tarceva*<sup>®</sup> ir placebo grupėse buvo atitinkamai 27 proc. ir 16 proc. Analizuojant antrą vertinamąją baigtį, bendrąjį išgyvenamumą, nustatyta, kad RS buvo 0,81 (95 proc. PI 0,70–0,95;  $p = 0,0088$ ). *Tarceva*<sup>®</sup> grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 12,0 mėn., o placebo grupėje – 11,0 mėn. [10]. Antros ir trečios eilės gydymo *Tarceva*<sup>®</sup> veiksmingumas ir saugumas įrodytas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrimu (BR.21). Tirtas 731 ligonis, sergantis lokaliai išplitusiu arba metastaziniu NSLPV po nesėkmingo gydymo bent viena chemoterapijos schema. Pacientai į grupes suskirstyti atsitiktine tvarka santykiu 2:1, vieni buvo gydomi *Tarceva*<sup>®</sup> 150 mg, kiti – placebo kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas. Dvylika mėnesių išgyvenusių ligonių *Tarceva*<sup>®</sup> grupėje buvo 31,2 proc., o placebo – 21,5 proc. Bendrasis išgyvenamumas *Tarceva*<sup>®</sup> grupėje buvo 6,7 mėn. (95 proc. PI 5,5–7,8 mėn.), palyginti su 4,7 mėn. (95 proc. PI 4,1–6,3 mėnesio) placebo grupėje [10]. Palankios įtakos išgyvenamumui *Tarceva*<sup>®</sup> turi ir tuo atveju, kai pagal solidinių navikų atsako į gydymą kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) nebuvo objektyvaus naviko atsako į gydymą.

**Gefitinibas (*Iressa*<sup>™</sup>)** – tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas suaugusiųjų lokaliai išplitusiam ar metastaziniam NSLPV, turinčiam EGFR tirozino kinazę aktyvinančią mutaciją, gydyti [14, 15]. Kliniškai reikšmingo gefitinibo poveikio EGFR mutacijų neturintiems pacientams nenustatyta.

Gefitinibo, kaip pirmos eilės vaisto, efektyvumas gydant NSLPV įrodytas klinikinuose tyrimuose. Į IPASS pirmąjį III fazės klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą atrinkti 1217 pacientai remiantis klinikiniais atrankos kriterijais, leidžiančiais numatyti EGFR tirozino kinazių veiksmingumą (azijiečiai, nerūkantys ar anksčiau rūkę minimaliai, sergantys plaučių adenokarcinoma). Tiriamieji pagal gydymą buvo suskirstyti į grupes: gefitinibo ir chemoterapijos (karboplatinos ir paklitakselio). Pacientams, gydytiems gefitinibu, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis vieno metų išgyvenamumas be ligos progresavimo (24,9 proc.), lyginant su gydytais chemoterapija (6,7 proc.). Ištyrus navikinį audinį, aktyvinančios EGFR geno mutacijos buvo nustatytos 59,7 proc. tiriamųjų. Grupėje pacientų, kuriems buvo nustatyta aktyvinanti EGFR geno mutacija ir skirtas gydymas gefitinibu, atsako į gydymą dažnumas buvo reikšmingai didesnis (71,2 proc.), išgyvenamumas be ligos progresavimo ilgesnis (9,5 mėn.), lyginant su pacientais, gydytais chemoterapija (atitinkamai 47,3 proc. ir 6,3 mėn.). Nesant

aktyvinančių EGFR geno mutacijų, chemoterapija buvo veiksmingesnė už gefitinibą. IPASS tyrimo metu nustatyti bendrojo išgyvenamumo rezultatai viršijo lūkesčius – prailgino ligonių gyvenimo trukmę iki 22 mėn., palyginti su 8–10 mėn. skiriant standartinę chemoterapiją. Vėlesniuose analogiškuose III fazės klinikiniuose tyrimuose nustatytas bendras atsako į gydymą gefitinibu dažnumas buvo 62,1–84,6 proc., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 8,0–10,8 mėn., gyvenimo kokybės pagerėjimas gefitinibo grupėje buvo reikšmingai didesnis nei chemoterapijos – atitinkamai 30,7–37,5 proc. ir 5,4–6,6 mėn. [3]. Bendrojo išgyvenamumo mediana siekė net 38,8 mėn. [3]. Gydymas gefitinibu šiuose III fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujami reiškiniai reikšmingai retesni nei standartinės chemoterapijos grupėse. Kadangi dauguma iki tol klinikinių tyrimų atlikta azijiečių populiacijoje, 2013 metais pristatytas IV fazės klinikinis tyrimas IFUM (perspektyvusis atviras vienos grupės), kuriame gefitinibas, kaip pirmos eilės vaistas, buvo skiriamas baltaodžiams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastaziniu NSLPV, kurie turėjo EGFR aktyvinančią mutaciją. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų IIIA–IV stadijos NSLPV sergantys ligoniai, kuriems nustatytos aktyvinančios EGFR geno mutacijos esant gerai funkcinėi būklei (0–2 balai pagal ECOG). Geriamasis gefitinibas vartotas 250 mg doze 1 kartą per dieną kaip pirmos eilės vaistas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – atsakas į gydymą, antrinės: ligos kontrolės dažnumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendrasis išgyvenamumas, vaisto saugumas. Iš 1060 tiriamųjų aktyvinančios EGFR mutacijos buvo nustatytos 108 pacientams, o į tyrimą įtraukti 106. Vidutinis pacientų amžius – 65 metai, 70,8 proc. tiriamųjų buvo moterys, 92,5 proc. NSLPV buvo IV stadijos, 97 proc. histologiškai nustatyta adenokarcinoma. Tiriamieji buvo geros funkcinės būklės (tik 6,6 proc. 2 balai pagal ECOG), 94,4 nerūkantys arba metę rūkyti. IFUM klinikinio tyrimo duomenimis, atsakas į gydymą gefitinibu buvo net 70 proc. (95 proc. PI 61–78) – panašus kaip IPASS klinikiniame tyrimo. Antriniu gefitinibo efektyvumo vertinimo kriterijumi pasirinkta ligos kontrolė (visiškas ar dalinis atsakas į skiriamą gydymą arba ligos stabilumas  $\geq 6$  sav.), jos rodiklis siekė 91 proc. (95 proc. PI 84–95), apskaičiuotas vidutinis išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpis buvo 9,7 mėn., numatoma bendrojo išgyvenamumo mediana – 19 mėn. Nepageidaujamas gefitinibo poveikis reikšmingai nesiskyrė nuo nustatytų kituose klinikiniuose tyrimuose.

**Afatinibas (Giotrif<sup>®</sup>)** – tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais negydytų suaugusiųjų lokaliai išplitusio ar metastazinio NSLPV, turinčio aktyvinančią EGFR mutaciją, monoterapijai. Afatinibas stipriai, selektyviai ir visam laikui blokuoja ErbB šeimą. Jis kovalentinėmis jungtimis prisijungia ir visam laikui blokuoja signalus iš visų homodimerų ir heterodimerų, suformuotų ErbB šeimos narių: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) ErbB3 ir ErbB4. Iiklinikinių ligos modelių su išsiregulavusiu ErbB atveju vien afatinibas

veiksmingai blokuoja ErbB receptoriaus signalinį kelią, o tai lemia naviko augimo slopinimą ar naviko regresiją. NSLPV navikai su dažnai pasitaikančiomis aktyvinančiomis (Del 19, L858R) ir keliomis rečiau pasitaikančiomis EGFR mutacijomis 18-ame (G719X) ir 21-ame (L861Q) ekzonuose yra itin jautrūs gydymui afatinibu (patvirtinta ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais) [16]. Afatinibas išlaiko reikšmingą antinavikinį aktyvumą NSLPV ląstelių eilėms *in vitro* ir (ar) navikų modeliams *in vivo* (heterologiniai transplantatai arba transgeniniai modeliai), veikiamiems mutantinių EGFR izoformų, kurios yra atsparios laikino poveikio EGFR inhibitoriams erlotinibui ir gefitinibui, pvz., T790M arba T854A. Įrodyta, kad kliniškai pasireiškė poveikis ir navikams, turiniems T790M mutaciją 20-ame ekzone. Ribotas ikiklinikinis ir (ar) klinikinis poveikis buvo nustatytas ir gydant NSLPV su mutacijomis, įsiterpusiomis į 20-ą ekzoną.

LUX-Lung 3 klinikinio tyrimo (daugiacentris atviras atsitiktinių imčių) buvo vertinamas pirmaeilio gydymo *Giotrif<sup>®</sup>* veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastaziniu NSLPV (IIIB arba IV stadijos), turinčiu EGFR mutaciją. Pacientai į grupes buvo suskirstyti atsitiktiniu būdu (2:1). Viena grupė pacientų buvo gydoma 40 mg *Giotrif<sup>®</sup>* kartą per parą, kita – pemetreksedo ir cisplatinos deriniu iki 6 kursų. 65 proc. tyrimo dalyvavusių asmenų buvo moterys, pacientų amžiaus mediana – 61 metai, funkcinė būklė pagal ECOG – 0–1 balas; 26 proc. pacientų buvo baltosios rasės, 72 proc. – azijiečiai. Pagrindinė vaisto efektyvumo vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo. Pirminės analizės metu (nepriklausoma peržiūra) *Giotrif<sup>®</sup>* gydytų pacientų grupėje (n = 230) išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 11,1 mėn., pemetreksedo ir cisplatinos grupėje (n = 115) – 6,9 mėn. (RS – 0,58, 95 proc. PI 0,43–0,78, p = 0,0004), bendra išgyvenamumo trukmė – atitinkamai 28,1 mėn. ir 28,2 mėn. (RS – 0,91, 95 proc. PI 0,66–1,25), p = 0,55); objektyvaus atsako dažnumas *Giotrif<sup>®</sup>* grupėje – 56,1 proc., pemetreksedo ir cisplatinos grupėje – 22,6 proc. (šansų santykis (ŠS) – 4,66, 95 proc. PI 2,77–7,83, p < 0,0001) [16]. Iš anksto išskirto pogrupio su dažnai pasitaikančiomis mutacijomis (Del 19, L858R), gydyto *Giotrif<sup>®</sup>* (n = 204) arba chemoterapija (n = 104) grupėse, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo atitinkamai 13,6 mėn. ir 6,9 mėn. (RS – 0,47; 95 proc. PI 0,34–0,65; p < 0,0001), bendro išgyvenamumo mediana – 30,3 mėn. ir 26,2 mėn. (RS – 0,82; 95 proc. PI 0,59–1,14; p = 0,2244) [16]. Nepriklausomai nuo išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės, palengvėjo juntami simptomai, pailgėjo laikas iki jų progresavimo [16].

*Giotrif<sup>®</sup>* veiksmingumą ir saugumą patvirtina LUX-Lung 6 atviras III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame pirmaeilis gydymas afatinibu lygintas su chemoterapija cisplatinu ir gemcitabinu gydant EGFR aktyvinančią mutaciją turinčius azijiečius, sergančius išplitusiu NSLPV, kuriems histologiškai nustatyta plaučių adenokarcino-

ma [17]. Pacientai atsitiktine tvarka (2:1) buvo priskirti afatinibo arba chemoterapijos (1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino, 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos pagal schemą iki 6 kursų) grupei. Pagal pirminę vertinamąją analizę (nepriklausoma peržiūra) išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 11,0 mėn. afatinibo ir 5,6 mėn. chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino grupėse (RS – 0,28,  $p < 0,0001$ ) [17]. Patikslintų rezultatų peržiūros duomenys buvo panašūs: afatinibo grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 13,7 mėn., palyginti su 5,6 mėn. cisplatinos ir gemcitabino grupėje (ŠS – 0,26,  $p < 0,0001$ ). Objektivus atsakas afatinibo grupėje – 66,9 proc., chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino – 23,0 proc. ( $p < 0,0001$ ), ligos kontrolė – atitinkamai 92,6 proc. ir 76,2 proc. ( $p < 0,0001$ ). Su afatinibu susiję nepageidaujami reiškiniai buvo lengvesni, retesni nei sukelti standartinės chemoterapijos [17].

**Krizotinibas (Xalkori®)** skirtas gydyti ALK geno translokaciją turintiems suaugusiesiems, sergantiems išplitusiu NSLPV, kurie jau buvo gydomi anksčiau. *Xalkori®* priskiriamas antinavikinių vaistinių preparatų, slopinančių baltymo kinazes, grupei. Krizotinibas yra selektyvus tirozino kinazės ALK receptorių bei jų onkogeninių variantų inhibitorius ir hepatocitų augimo faktoriaus receptoriaus (HGFR, c-Met) tirozino kinazės inhibitorius. Nustatyta, kad, priklausomai nuo koncentracijos, krizotinibas slopina ALK ir c-Metkinazės aktyvumą biologiniuose mėginiuose, fosforilinimą ir moduliuoja nuo kinazės priklausomus fenotipus ląstelių mėginiuose. Nustatyta, kad krizotinibas pasižymi stipriu selektyviu augimą slopinančiu poveikiu ir sužadina apoptozę naviko ląstelių linijose, kuriose pasireiškia ALK translokacija (įskaitant EML4-ALK ir NPM-ALK) arba ALK ar MET geno lokuso amplifikacija [18]. Krizotinibo antinavikinis veiksmingumas, įskaitant didelį citoredukcinį antinavikinių aktyvumą, buvo įrodytas pelių navikų ksenotransplantato audiniuose, kuriuose vyko ALK translokacijos baltymų raiška. Krizotinibo antinavikinis veiksmingumas priklausė nuo dozės ir buvo susijęs su farmakodinaminio ALK translokacijos baltymų (įskaitant EML4-ALK ir NPM-ALK) fosforilinimo slopinimu navikuose *in vivo*.

Išplitusio NSLPV, esant ALK translokacijai, gydymas vienu vaistiniu preparatu *Xalkori®* buvo tirtas keliuose centruose vienos grupės tyrimų (A8081001 ir A8081005 tyrimai) metu [18]. Visiems šiuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams anksčiau buvo skirtas sisteminis lokaliai išplitusio ar metastazinio NSLPV gydymas. Abiejų tyrimų pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnumas pagal RECIST. Antrinės vertinamosios baigtys: naviko atsakas, atsako trukmė, ligos kontrolė, išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo trukmė. Į tyrimą A8081001 buvo įtraukti 125 pacientai. Gydymo trukmės mediana – 42 savaitės. A8081005 tyrime galėjo dalyvauti tik ALK translokaciją turintys pacientai. Analizuoti 261 paciento duomenys. Gydymo trukmės mediana buvo 25 savaitės. A8081001 tyrime objektyvaus atsako dažnumas –

60 proc., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 9,2 mėn., A8081005 tyrime – objektyvaus atsako dažnumas – 53 proc., išgyvenamumas be ligos progresavimo – 8,5 mėn. [18].

Vertinant krizotinibo efektyvumą ir saugumą, atliktas III fazės tyrimas Profile1007 [19]. Tyrimo dalyvavo 350 pacientų iš 105 centrų, esančių 21 valstybėje. Visi į tyrimą įtraukti pacientai sirgo išplitusiu NSLPV, progresavusiu po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, ir turėjo ALK geno translokaciją. Tyrimo dalyviai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: krizotinibo ir chemoterapijos pemetreksedu ar docetakseliu. Chemoterapijos grupės pacientams tyrimo metu nustatčius ligos progresavimą gydymas galėjo būti keičiamas į krizotinibą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė. Išgyvenamumas be ligos progresavimo krizotinibo grupėje buvo daugiau nei dvigubai ilgesnis (7,7 mėn.), lyginant su chemoterapijos (3 mėn.). Vertinant ligos atsaką ir gydymą, nustatyta, kad krizotinibo grupėje (65 proc.) jis buvo didesnis nei chemoterapijos (20 proc.) [19]. Bendrasis išgyvenamumas abiejose grupėse ženkliau nesiskyrė [18]. Maždaug du trečdaliai pacientų, patekusių į chemoterapijos grupę, tyrimo metu dėl NSLPV progresavimo buvo paskirti į krizotinibo grupę. Nepageidaujamų reiškinių chemoterapijos grupės pacientams nustatyta dažniau nei krizotinibo.

**Bevacizumabas (Avastin®)** – monokloninis antikūnas, skiriamas išplitusiam, metastaziniam arba atsinaujinusiame NSLPV gydyti kartu su chemoterapija platinos pagrindu. Bevacizumabas jungiasi prie VEGF, pagrindinio vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir taip trukdo VEGF jungtis prie jo receptorių, esančių ant endotelio ląstelių paviršiaus. Neutralizuodamas VEGF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskuliarizacijos regresavimą, normalizuoja likusį naviko kraujagyslių tinklą, slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi ir kartu naviko augimą.

*Avastin®* poveikis išplitusiam, metastaziniam, atsinaujinusiame NSLPV vertintas tyrimo, kuriame dalyvavo 878 pacientai. *Avastin®* ir chemoterapijos platinos pagrindu derinio veiksmingumas buvo lyginamas su chemoterapijos veiksmingumu. E4599 ir BO17704 klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamas NSLPV sergantiems pacientams pirmaeiliam gydymui papildomai prie chemoterapijos platinos pagrindu skiriamo *Avastin®* saugumas ir veiksmingumas. Palanki įtaka bendrajam išgyvenamumui įrodyta E4599 tyrimu, kuriame bevacizumabo vartota po 15 mg/kg kas 3 sav. BO17704 tyrimas parodė, kad ir 7,5 mg/kg kas 3 sav. ir 15 mg/kg kas 3 sav. bevacizumabo dozės pailgina išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir padidina atsako dažnumą.

E4599 buvo atviras daugiacentris klinikinis atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti pirmaeilio gydymo *Avastin®* veiksmingumą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu (IIIB stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastaziniu ar atsinaujinusiame NSLPV. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – išgyvena-

mumo trukmė. Tik karboplatinos ir paklitakselio grupėje bendroji išgyvenamumo mediana siekė 10,3 mėn., o karboplatinos ir paklitakselio kartu su *Avastin*<sup>®</sup> grupėje – 12,3 mėn. (RS – 0,80, 95 proc. PI 0,69–0,93; p = 0,003).

BO17704 III fazės atsitiktinių imčių dvigubai aklame tyrime palygintas cisplatinos ir gemcitabino bei *Avastin*<sup>®</sup> derinio poveikis su cisplatinos ir gemcitabino bei placebo derinio poveikiu gydant pacientus, sergančius lokaliai išplitusiu, metastaziniu ar atsinaujinusiū neplokščiųjų ląstelių NSLPV, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta. Vienas iš tyrimo tikslų – įvertinti bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be NSLPV progresavimo trukmę. Cisplatinos ir gemcitabino bei placebo derinio grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 13,1 mėn., o cisplatinos ir gemcitabino bei *Avastin*<sup>®</sup> po 7,5 mg/kg kas 3 sav. grupėje – 13,6 mėn., cisplatinos ir gemcitabino bei *Avastin*<sup>®</sup> po 15 mg/kg kas 3 sav. grupėje – 13,4 mėn. [11].

## IŠVADOS

Taikinių terapija – tai naujas ir efektyvus NSLPV gydymo standartas, pailginantis plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ir pagerinantis gyvenimo kokybę. Tikimasi, kad nauji molekuliniai plaučių vėžio žymenų tyrinėjimai netolimoje ateityje duos rezultatų, kurie suteiks pagrindą NSLPV gydyti dar veiksmingiau.

## MODERN OPPORTUNITIES OF TARGETED THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** lung cancer, targeted therapy, individualized treatment, tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies.

**Summary.** Oncological diseases – the scourge of modern society. According to the Cancer Research UK data, in 2012 years cancer diagnosis was established for 14.1 million adults (13 percent of them – lung cancer); 8.2 million people died in the same year due to these diseases (19 percent of them – from lung cancer). One of the most common oncological diseases worldwide is lung cancer which is "improving" its morbidity and mortality rates every year. According to statistics data, about 81 men and 10 women out of 100 000 inhabitants had lung cancer in Lithuania in 2008. The main cause of lung cancer is smoking. It is not surprising that lung cancer is one of the most common malignancies in Lithuanian men as well as in other world countries [1,2]. Smoking worldwide becomes a normal social interaction standard, therefore recently lung cancer is rising among women. Lung cancer prognosis is poor – 5-year survival rate in Lithuania reaches just 9 percent, in Europe – 10 percent, in the world – 15 percent [3]. Standard treatment of advanced non-small lung cancer is chemotherapy. As researchers have learned more about the changes in lung cancer cells that help them grow, they have developed newer drugs that specifically target these changes. These targeted drugs work differently from standard chemotherapy(chemo) drugs. New aspects of the molecular and genetic pathogenesis of the non-small cell lung cancer (NSCLC) looks promising and it opened the way for targeted therapy and individualized lung cancer treatment.

## LITERATŪRA

- Dobrovolskienė N, Characiejus D. Plaučių vėžio imunoterapija. *Medicinos teorija ir praktika*, 2010, 16(1):91-96.
- Ščesnaitė A, Jarmalaitė S. Molekuliniai plaučių vėžio žymenys. *Medicinos teorija ir praktika*, 2011, 17(1), 99–105.
- Žemaitis M. Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas. *Lietuvos gydytojo žurnalas*, 2014 (1):11-14.
- Toloz EM, Morse MA, Lyerly HK. Gene therapy for lung cancer. *J Cell Biochem*, 2006,99 (1):1-22.
- Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signaling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J*. 2009; 33(6): 1485–97.
- Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(4): 327–43.
- Duarte RLM, Paschoal MEM. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *J Bras Pneumol*. 2005; 32(1): 56–65.
- Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (S5):S479-S490.
- Aisner DL, Marshall CB. Molecular Pathology of Non-Small Cell Lung Cancer A Practical Guide. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012,138, 332-346.
- Tarceva<sup>®</sup> preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, [http://www.ema.europa.eu/docs/LT\\_LT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf) (žiūrėta 2014 04 10).
- Avastin<sup>®</sup> preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, [http://www.ema.europa.eu/docs/LT\\_LT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf) (žiūrėta 2014 04 10).
- Žemaitis M, Basevičius A, Česas A ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, 2013.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005; 353(2): 133–44.
- Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H, Domenichini I, Bartolini S, Ceresoli GL, et al. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5007–18;
- Iressa<sup>™</sup> preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx\\_59389\\_lt.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx_59389_lt.pdf) (žiūrėta 2014 04 10).
- GIOTRIF<sup>®</sup> preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga [http://www.ema.europa.eu/docs/LT\\_LT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf) (žiūrėta 2014 04 10).
- LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Internetinė prieiga <http://meetinglibrary.asco.org/content/112318-132>(žiūrėta 2014 04 10).
- XALKORI<sup>®</sup> preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx\\_124213\\_lt.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_lt.pdf) (žiūrėta 2014 04 10).
- Crizotinib Improves Progression-Free Survival in Some Patients with Advanced Lung Cancer. Internetinė prieiga <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/summary/2013/crizotinib-NSCLC0613>, žiūrėta 2014 04 10).