

NOVE FARMAKOLOŠKE STRATEGIJE U LEČENJU NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA

Irena Kostić¹, Olgica Vrdnić¹, Ilija Jeftić¹, Vojislav Čupurdija²

¹Institut za patološku fiziologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

²Klinika za pulmologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

NEW PHARMACOLOGICAL STRATEGIES IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Irena Kostic¹, Olgica Vrdnic¹, Ilija Jestic¹, Vojislav Cupurdija²

¹Department of Pathophysiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Clinic for Pulmology, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Prema broju umrlih karcinom pluća je vodeći ubica u odnosu na sve ostale karcinome, a nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) jeste njegov najčešći podtip. Zbog velike učestalosti obolevanja od nesitnoćelijskog karcinoma pluća cilj rada bio je da prikaže nove farmakološke mogućnosti u terapiji ovog agresivnog karcinoma. Postoje dva pravca istraživanja novih lekova, drugačijih po mehanizmu delovanja od standardne hemioterapije. Jedan pravac vodi ka specifičnoj ciljnoj terapiji usmerenoj protiv određenih molekula na kancerskim ćelijama, poput blokatora faktora rasta, ili inhibitora prenosa signala u ćeliju (kao što su inhibitori tirozin kinaza, odnosno serin-treonin kinaza), dok je drugi put usmeren ka pronalaženju lekova koji bi mogli da podstaknu imunski sistem na uništenje tumora (poput inhibitora receptora za programiranu smrt, njegovih liganada, ili antagonista MAGE-A3). Neke od ovih lekova odobrila je Američka agencija za hranu i lekove, dok su drugi u početnim fazama kliničkog ispitivanja.

Ključne reči: karcinom pluća, nesitnoćelijski; farmaceutski preparati; klinička istraživanja kao tema.

UVOD

Prema broju umrlih karcinom pluća je vodeći ubica u odnosu na sve ostale karcinome, a nesitnoćelijski karcinom pluća (non-small-cell lung carcinoma – NSCLC) jeste njegov najčešći podtip. Glavna uloga karcinoma pluća, a posebno NSCLC posledica je više faktora među kojima su: veliki morbiditet, nepostojanje efikasne terapije koja bi produžila period preživljavanja bez progresije bolesti (progression free survival-PFS) nakon primenjenog lečenja, i još uvek mali broj preživelih bolesnika (često bivših pušača) u odmaklom stadijumu karcinoma pluća, čiji se životni vek i dalje meri u mesecima (1).

Ne ulazeći u detaljnu patohistološku podelu, generalno su preporuke dobre kliničke prakse (good clinical practice – GCP) da se NSCLC klasifikuju u adenokarcinome i skvamocelularne karcinome pluća. Imunohistohemijska i bojenja na mucin preporučuju se u situacijama kada se

ABSTRACT

According to the number of deaths lung cancer is the leading cancer type, and non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is the most frequent subtype. Because of high NSCLC morbidity the aim of this paper is to discuss the appearance of new pharmacological possibilities in the lung cancer therapy. In the research field of new drugs there are two approaches that differ from the standard chemotherapy. According to one approach targeted therapy against specific molecules in the cancer cells is considered, like inhibitors of growth factors, or inhibitors of cell signalling (e.g. tyrosine kinase inhibitors, serine-threonine inhibitors), while on the other hand, drugs that could induce immune system in order to destroy lung cancer (like inhibitors of programmed death receptors, their ligands, or MAGE-A3 antagonists) are on the way to be discovered. Some of these drugs are approved by the U.S. Food and Drug Administration, while the others are in the first phases of clinical trials.

Key words: carcinoma, non-small cell lung; pharmaceutical preparations; clinical trials as topic.

karcinom teško može klasifikovati rutinskim metodama. Međutim, veoma je bitno ostaviti dovoljno uzorka bioptiranog malignog tkiva za molekularna istraživanja (2). Pronalaženjem novih molekulskih markera koji učestvuju u proliferaciji malignih ćelija otvoren je put ka primeni biološke terapije.

Standardna hemioterapija karcinoma pluća najčešće je zasnovana na kombinaciji dve grupe lekova, iz grupe derivata platine, docetaksela/paklitaksela, gemcitabina, vinorelbina i etopozida, i citotoksično deluje prvenstveno na rapidno proliferišuće ćelije. Dejstvo nespecifične standardne hemioterapije na zdrave ćelije oko kancerskog tkiva može dovesti do neželjenih efekata koji su ponekad opasni po život bolesnika. S druge strane, često se dešava da tumorsko tkivo, posle određenog broja terapijskih ciklusa, postaje rezistentno na primenjene hemioterapeutike. Ideja nove, biološke terapije jeste da se monoklonskim antitelima usmerenim protiv molekulskih markera ili inhibitorima nishodnih signalnih puteva za ćelijske faktore rasta unište maligno izmenjene ćelije. Drugi koncept je da se pomoću monoklonskih antitela

ubaci toksična supstanca direktno u kancersku ćeliju, čime bi se oštećenje okolnog zdravog tkiva svelo na najmanju meru. Ovakvom specijalizovanošću za karcinomske ćelije, novi tipovi terapije bi obezbedili manju sistemsku toksičnost u odnosu na klasičnu hemioterapiju. Zbog velike učestalosti obolevanja od nesitnoćelijskog karcinoma pluća cilj rada bio je da prikaže nove farmakološke mogućnosti u terapiji ovog agresivnog karcinoma. Generalno, biološki lekovi u terapiji karcinoma pluća mogu se podeliti na one čija je klinička primena već odobrena (tabela 1) i na grupu novih

terapeutika čija se primena istražuje u okviru određenih faza ispitivanja lekova (tabela 2).

VEGF

Jedan od prvih faktora rasta za koje je sintetisano monoklonsko antitelo jeste vaskularni endotelni faktor rasta (vascular endothelial growth factor – VEGF). On je jedan od najvažnijih angiogenetskih faktora za rast i širenje tumora. Bevacizumab (Avastin^R) jeste monoklonsko antitelo koje blokira VEGF. Daje se u

Tabela 1. Biološki lekovi koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi

Generički naziv leka	Mehanizam dejstva	Indikacije
Bevacizumab	Monoklonsko antitelo protiv VEGF	Kombinovana terapija sa derivatima platine; terapija održavanja. KI: skvamocelularni karcinom, upotreba oralnih antikoagulansa, hemoragijska dijateza
Gefitinib Erlotinib	I generacija TKI vezanih za EGFR	III ili IV stadijum adenokarcinoma sa mutiranim EGFR, nepušači, žene, kineska populacija; u terapiji održavanja posle standardne terapije sa platinom. KI: mutirani T790M, c-MET, PIK3CA, K-ras pozitivni biopati pluća (markeri rezistencije na inhibitore EGFR)
Afatinib	II generacija TKI vezanih za EGFR	III ili IV stadijum adenokarcinoma sa mutiranim EGFR kao terapija prve linije; moguće dejstvo kod prisutne T790M mutacije
Crizotinib	I generacija TKI vezanih za ALK	NSCLC mlađe životne dobi, nepušači, prisutna mutacija EML4/ALK. Ispituje se za adenokarcinom sa mutiranim ROS1 genom.

KI: kontraindikacije

Tabela 2. Biološki lekovi koji se nalaze u određenim fazama ispitivanja

Naziv leka	Mehanizam dejstva	Faza ispitivanja lekova / ispitivane grupe bolesnika
Dabrafenib	Blokator V600E mutacije na BRAF genu	I faza. Adenokarcinom, kavkaska rasa, nepušači, žene
Selumetinib	Inhibitor Mek 1 i Mek 2 signalnog puta	<i>In vitro</i> , animalni modeli karcinoma pluća
Everolimus, Temsirrolimus	Inhibitori mTOR serin-treonin kinaze	<i>In vitro</i> , animalni modeli karcinoma pluća
MAGE-A3 specifična imunoterapija	Usmerena protiv MAGE-A familije na kancerskim ćelijama	Prevenција relapsa posle hirurškog uklanjanja u IB, II I IIIA stadijumu NSCLC
BMS936558	Humano monoklonsko antitelo protiv PD1 receptora na T limfocitima	I faza. Skvamocelularni karcinom progredirao posle terapije sa platinom i TKI
BMS936559	Humano monoklonsko antitelo protiv PD-L1 liganda na kancerskim ćelijama	I faza, NSCLC

intravenskoj infuziji na 2–3 nedelje, zajedno sa standardnom hemioterapijom na bazi platine u terapiji bolesnika sa NSCLC. Obično se primenjuje od 4 do 6 ciklusa ovako kombinovane hemioterapije, a potom se nastavlja s primenom bevacizumaba kao terapije održavanja sve dok se ne uoči progresija tumora. Lek je kontraindikovao za bolesnike sa skvamocelularnim tipom karcinoma pluća, kao i za one sa velikim rizikom za krvarenje, uključujući tu bolesnike na terapiji sa oralnim antikoagulansima ili aspirinom. Od neželjenih efekata navode se: hipertenzija (koja je ujedno i znak kliničke aktivnosti bevacizumaba), malaksalost, neutropenija, dijareja, ali i teža neželjena dejstva kao što su povećana učestalost tromboza, usporeno zarastanje rana i srčani problemi (3, 4).

EGFR

Receptor za epidermalni faktor rasta (epidermal growth factor receptor – EGFR ili ErbB1) jedan je od članova familije ErbB receptora vezanih za tirozin kinazu, zajedno sa ErbB2 (ili Her2/neu), ErbB3 i ErbB4. Mutacija gena za EGFR povezana je sa proliferacijom kancerskih ćelija, njihovim rastom, invazijom i metastatskim širenjem, apoptozom i tumorskom angiogenezom. Ovi receptori deluju tako što aktiviraju Ras/Raf/Mek/MAPK (mitogen activated protein kinase) i PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/Akt/mTOR nishodne signalne puteve (5). Mutirani gen za EGFR češće se nalazi u adenokarcinomu u odnosu na ostale podtipove nesitnoćelijskog karcinoma pluća (49% nasuprot 2%). Bolesnici sa mutiranim genom za EGFR češće pripadaju južnoazijskoj populaciji (posebno kineskoj), dvostruko češće su žene i skoro tristruko nepušači (6).

Gefitinib (Iressa^R, AstraZeneca) i erlotinib (Tarceva^R, OSI/Genentech), zajedno sa lapatinibom (Tykerb^R, koji se koristi u terapiji karcinoma dojke), pripadaju prvoj generaciji inhibitora tirozin kinaze (TKI) koji blokiraju citoplazmatski domen EGFR vezan za tirozin kinazu (7). Gefitinib se vezuje za adozin trifosfat (ATP)-vezujući domen tirozin kinaze i tako deaktivira Ras signalnu kaskadu. Erlotinib se reverzibilno vezuje za ATP, blokira autofosforilaciju EGFR i tako onemogućava unutarćelijski prenos signala sa EGFR na nukleus.

Prve studije u II fazi kliničkog ispitivanja gefitiniba, IDEAL 1 i 2 (Ideal Dose Evaluation in Advanced Lung cancer) rađene su na bolesnicima u odmaklom stadijumu NSCLC, koji su primili 2–3 ciklusa standardne hemioterapije i potom randomizovani da dobiju placebo, odnosno 250 mg ili 500 mg gefitiniba (8). Studija ISEL (Iressa Survival Evaluation in Lung cancer) bila je studija III faze kliničkog ispitivanja 250 mg gefitiniba primenjenog kao druga ili treća linija lečenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC

rezistentnim na prethodno primljenu standardnu hemioterapiju (9). Zaključci iz ovih studija bili su da najveću korist od gefitiniba (u standardnoj dozi od 250 mg dnevno) u odnosu na placebo, imaju nepušači, žene, oboleli od adenokarcinoma i bolesnici azijske populacije. Najzad, IPASS (Iressa Pan Asian Study) pokazala je prednost gefitiniba u dužini perioda PFS u odnosu na kombinovanu terapiju karboplatine i paklitaksela, kao prve terapijske linije kod bolesnika azijske populacije sa uznapredovalim NSCLC izabranih na osnovu gore navedenih kliničkih parametara (10).

Kasnijim analizama pokazano je da azijska populacija bolesnika ima konzistentni klinički benefit sa TKI jer se kod njih detektuje primarna mutacija u EGFR u velikom obimu (11, 12). Naime, najveći procenat mutacija EGFR nađen je kod japanskih žena sa adenokarcinomom, oko 57% (6). Na terapiju prvog izbora sa gefitinibom odgovorilo je 75% bolesnika azijskog porekla sa mutiranim EGFR (13) i oko 50% bolesnika neazijske populacije sa mutiranim EGFR (14). Liu i sar. (15) pokazali su da bi velike etničke razlike koje postoje u genskom polimorfizmu introna 1 gena za EGFR, mogle da pomognu da se bolje razume molekulska baza različitog odgovora bolesnika azijske i neazijske populacije na gefitinib.

Multicentrična studija faze III objavljena 2010. pokazala je da bolesnici u odmaklom stadijumu karcinoma pluća, koji imaju mutirani EGFR, imaju produženi PFS primenom TKI od prosečno 6,7 meseci (16). Ovi nalazi doveli su do toga da Američko društvo za kliničku onkologiju (American Society for Clinical Oncology-ASCO) preporučilo testiranje biopata pluća bolesnika sa odmaklim NSCLC na mutirani EGFR da bi se primenila terapija sa TKI (17).

Erlotinib je odobren u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) kao monoterapija posle standardne hemioterapije (sa derivatima platine) u dozi od 150 mg s ciljem održavanja postignutog efekta kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim (III stadijumom) ili NSCLC sa metastazama (IV stadijumom) i pozitivnim EGFR u biopatu pluća (18). Tome su prethodili pozitivni rezultati studije SATURN (19). PFS bolesnika tretiranih erlotinibom u ovoj studiji bio je 12,3 nedelje. Erlotinib se daje kao monoterapija i kod bolesnika kod kojih tumor progredira posle primenjene hemioterapije. Lečenje traje dok se ne pojave teška neželjena dejstva ili dok se ne dokaže progresija tumora pluća. Najnoviji rezultati studije III faze kliničkog ispitivanja lekova, TAILOR (TArceva Italian Lung Optimization tRail) pokazali su da je docetaxel efikasniji od erlotiniba u fazi održavanja efekta standardne terapije platinom kod bolesnika sa wild-type (nemutiranim) genom za EGFR (20).

Glavni problem, koji se javlja u toku terapije inhibitorima tirozin kinaze, jeste razvoj rezistencije,

uglavnom zbog pojave novih (sekundarnih) mutacija u genu EGFR, poput T790M (21) ili amplifikacije protoonkogeno mezenhimalno-epitelne tranzicije (c-MET) (22). Zucali i sar. (23) pokazali su da je ekspresija c-MET na membrani ćelija karcinoma pluća dokazana imunohistohemijskim bojenjem, povezana sa kraćim periodom PFS i progresijom bolesti, te se smatra da bi c-MET mogao biti marker primarne rezistencije na terapiju TKI. Protoonkogen c-MET kodira receptor vezan za tirozin kinazu, a može ga aktivirati hepatocitni faktor rasta (Hepatocyte Growth Factor – HGF) (24). Pored toga, nađeno je da c-MET aktivira PI3K (nishodno od EGFR) zavisno od ErbB3 receptora (22). Ludovini i sar. (25) smatraju da bi se kombinovanom analizom K-ras, PIK3CA, c-MET i sekundarnih mutacija gena za EGFR (T790M i dr.) mogli bolje odabrati bolesnici sa odmaklim NSCLC koji će moći da odgovore na terapiju sa TKI.

Afatinib, TKI nove generacije, razlikuje se od prethodnih TKI po tome što se ireverzibilno vezuje i što može da inhibira pored ErbB1, takođe i ErbB2, ErbB3 i ErbB4 receptore. Studija Lux-Lung3 na bolesnicima sa NSCLC i mutiranim EGFR (delecija egzona 19 ili L858R) u IIIb i IV stadijumu, pokazala je duži period PFS sa afatinibom u odnosu na kombinaciju pemetrexeda (Alimta) sa cisplatinom, kada su korišćeni kao terapija prvog izbora (11,1 naspram 6,9 meseci) (26). Prema studiji Miller i sar. (27) afatinib bi mogao biti efikasan u terapiji bolesnika sa NSCLC i sekundarnom mutacijom u genu za EGFR, T790M, koji su postali rezistentni na primenu TKI kao prve terapijske opcije, ali bi ove rezultate trebalo dodatno potvrditi.

Po farmakokinetičkim svojstvima TKI prve generacije su slični. Gefitinib i erlotinib se dobro distribuiraju u tkivima i pokazuju veliki procenat vezivanja za proteine plazme. Najvećim delom se izlučuju preko fecesa, a u vrlo malom procentu urinom. Erlotinib dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi za oko 4 sata, dok gefitinib nakon 3–7 sati (28). Hrana uglavnom ne utiče na bioraspoloživost gefitiniba, dok se za erlotinib savetuje da se uzima jedan sat pre obroka ili dva sata posle jela (29).

Neželjena dejstva TKI uglavnom obuhvataju dermatološke promene u vidu folikularnog osipa koji liči na akne, u predelu lica, kose, vrata, gornjeg dela grudnog koša i leđa. Po nekim autorima ovaj osip bi mogao da bude znak kliničkog efekta leka (30). Osim dermatoloških, u skoro 75% bolesnika razvija se dijareja koju obično zaustavlja loperamid uz nadoknadu izgubljene tečnosti. Kseroza, koja se javlja kod nekih bolesnika koji primaju TKI, manifestuje se izuzetno suvim i eritematoznim promenama na vrhovima prstiju nogu i šaka, suvim mukozama nosa i anogenitalne regije. Otprilike 100 dana od početka terapije TKI može doći do frontalne alopecije, hiperpigmentacije kose ili maljavosti na mestima gde obično nije prisutna. Ponekad su zastupljene trihomegalija

i trihijaza (30). Neki bolesnici pokazuju porast serumskih transaminaza, a ponekad (do 1%) se javlja intersticijska bolest pluća, koja je ujedno i najteže neželjeno dejstvo leka, sa vrlo često smrtnim ishodom.

ALK

Prvi rad o mutaciji ALK (anaplastic lymphoma kinase) gena u adenokarcinomu pluća objavili su Soda i sar. 2007. godine (31). Oni su pokazali da je amino-terminalni kraj fuzionog proteina identičan humanom EML4, dok je karboksi-terminalni deo istog proteina analogan unutarćelijskom domenu humanog ALK gena. Ova fuzija gena EML4-ALK rezultat je male inverzije unutar 2p hromozoma. Prevalencija mutacije je oko 4–5%, a pacijenti su uglavnom nepušači i mlađe životne dobi u odnosu na ostale bolesnike sa NSCLC. Histološki se radi najčešće o adenokarcinomu ili NSCLC sa signet-ring ćelijama, a često su već u odmaklom stadijumu u vreme dijagnostikovanja (32, 33).

Fluorescentna *in situ* hibridizacija (fluorescent in-situ hybridization, FISH) jeste metoda izbora za detekciju EML4-ALK mutacije (Abbott Molecular kit, Abbott Park, IL, USA). Američka administracija za hranu i lekove (Food and Drug Administration) odobrila je 2011. godine crizotinib (XalkoriR, Pfizer, USA) za terapiju bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji imaju EML4-ALK mutaciju (34). Crizotinib je oralni inhibitor tirozin kinaze vezane za mutirani protein. Prva veća studija sa ovim lekom je objavljena 2010. godine. Rađena je na 82 bolesnika i pokazala je impresivne rezultate: 57% bolesnika je odgovorilo na terapiju (46 parcijalnih odgovora i jedan kompletan odgovor), dok je 27 bolesnika imalo stabilnu bolest (35). Izračunato je da 75% bolesnika ima PFS duže od 6 meseci.

Prva faza kliničkih ispitivanja bolesnika sa odmaklim adenokarcinomom koji imaju mutirani gen za ROS1 receptor vezan za tirozin kinazu, a pri tome nemaju mutaciju za ALK gen, ukazuje na to da bi crizotinib mogao biti efikasan i u ovoj podgrupi bolesnika (36). Crizotinib se uzima oralno, dva puta dnevno, a kao neželjene efekte bolesnici imaju: dijareju ili opstipaciju, povraćanje, malaksalost i očne probleme. Od težih kolateralnih efekata zabeleženi su: neutropenija, aritmije i intersticijska inflamacija pluća.

K-RAS

Član RAS familije gena, K-ras je humani analog virusnog onkogeno Kirsten pacova koji izaziva sarkom (Kirsten RAt Sarcoma oncogene) i predstavlja mali guanozin trifosfat, GTP-aza molekul koji se transformiše iz neaktivnog GDP-vezujućeg u aktivni GTP-vezujući oblik (37, 38). Onkogen K-ras je deo signalne kaskade Ras/Raf/MAPK, koji se uključuje nakon stimulacije

EGFR. Ukoliko dođe do mutacije u ovom genu, K-ras protein gubi GTP-aznu aktivnost, ostaje stalno vezan za GTP i konstitutivno aktivan nezavisno od vezivanja EGF za odgovarajući receptor. Na taj način dolazi do nekontrolisane proliferacije ćelija (39, 40). Mutacije ovog gena nađene su u karcinomu kolona, pluća (posebno u adenokarcinomu sa bronhioloalveolarnim mucinoznim aspektom) i pankreasa. S druge strane, budući da se K-ras nalazi nishodno od mesta delovanja TKI, ukoliko ovaj protein postaje stalno aktivan, lekovi iz grupe TKI postaju neefikasni, što je i pokazano u kolorektalnom karcinomu (41,42).

U NSCLC još uvek nije razjašnjena uloga mutiranog K-ras gena kao prediktivnog faktora u terapijskoj primeni TKI. K-ras mutacije su, za razliku od mutacija gena za EGFR, češće u kavkaskoj rasi i učestalije su među pušačima (sadašnjim ili bivšim) (43). U oko 30% bolesnika sa adenokarcinomom pluća koji su slabo reagovali na hirurško uklanjanje, nađene su mutacije u K-ras genu (44). Gautschi i sar. (45) pokazali su da tumori sa mutiranim K-ras genom slabo reaguju na terapiju sa gefitinibom ili erlotinibom. Meta-analiza više od 53 studija pokazala je da su mutacije K-ras povezane sa slabijim preživljavanjem bolesnika sa NSCLC (7, 46). Dodatno, Ihle i sar. (47) našli su da bolesnici sa NSCLC, čiji tumori imaju mutacije K-ras Gly12Cys ili K-ras Gly12Val, imaju kraći period PFS u odnosu na pacijente čiji tumori sadrže drugi tip mutacije K-ras onkogena ili imaju očuvani, wild-type K-ras. Ipak, studija INTEREST pokazala je da nije bilo značajne razlike u odgovoru na gefitinib bolesnika sa mutiranim i wild-type K-ras genom (48). Usled ovako neusaglašenih podataka, trebalo bi sačekati rezultate drugih, većih studija ili analizirati podrobnije rezultate do sada okončanih studija da bi se odgovorilo na pitanje o ulozi mutiranog K-ras gena u predviđanju odgovora NSCLC na TKI.

BRAF

BRAF kodira nereceptorsku serin-treonin kinazu koja je član Ras/MAPK signalnog puta i nalazi se nishodno od Ras proteina. BRAF direktno fosforiliše MEK protein (MAPK extracellular signal-regulated kinase), ovaj dalje fosforiliše ERK protein koji reguliše ćelijske odgovore na signale rasta, tzv. Ras/Raf/MAPK/MEK/ERK signalni put (49, 50). Skoro 90% mutacija u BRAF genu vezano je za zamenu Glu sa Val na ostatku 600 (V600E) u aktivirajućem segmentu kinaze (50). U studiji Marchetti i sar. (51) mutacija BRAF gena detektovana predominantno u adenokarcinomu pluća bolesnika kavkasko rase, bila je tipa V600E u skoro 57% slučajeva, dok je ostatak uzorka imao druge mutacije van V600E mesta (tzv. ne-V600E). V600E mutacije bile su znatno češće među ženama i kod nepušača, a posebno su učestale u agresivnijim histološkim tipovima karcinoma pluća sa

mikropapilarnom strukturom i lošom prognozom (51). Sve ostale mutacije van V600E mesta dominantne su među pušačima. Smatra se da bi povezanost ne-V600E mutacija sa pušenjem i veća učestalost ovih mutacija u NSCLC u odnosu na melanom mogla da objasni kancerogeni efekat duvana (52). Lekovi koji bi mogli da blokiraju solidne tumore sa BRAF mutacijama još uvek su u fazi prekliničkog ili u prvoj fazi kliničkog ispitivanja bezbednosnog profila leka, kao što je to slučaj sa dabrafenibom (53).

BUDUĆI PRAVCI ISTRAŽIVANJA U FARMAKOTERAPIJI NSCLC

Sa proširivanjem liste mogućih molekula, potencijalnih meta za buduću specifičnu antitumorsku terapiju, pojavljuju se i nove mogućnosti za lečenje bolesnika sa NSCLC. Neki od tih molekulskih antagonista pokazali su pozitivne efekte u *in vitro* (na ćelijskim linijama karcinoma pluća) i *in vivo* (na animalnim modelima karcinoma pluća) uslovima. To je primer sa selumetinibom, koji deluje kao inhibitor Mek 1 i 2 signala, kao i sa everolimusom i temsirolimusom, inhibitorima mTOR (mammalian Target of Rapamycin) serin-treonin kinaze (54–56).

U smislu antigen-specifične imunoterapije ispitivanja su usmerena na pronalaženje antagonista MAGE-A (melanoma antigen-A) familije antigena. MAGE-A3 je detektovan kod skoro 30% bolesnika sa NSCLC. Ovaj antigen ne ispoljavaju normalne ćelije, već samo kancerski izmenjene. Stoga je MAGE-A3 antigen-specifična imunoterapija ispitivana u prevenciji relapsa nakon resekcije tumora bolesnika u stadijumima IB, II i IIIA (57).

Od kada se krenulo sa pronalaženjem lekova drugačijih po mehanizmu delovanja od standardne hemioterapije, postojala su dva pravca istraživanja. Pored pravca koji je vodio ka specifičnoj ciljnoj terapiji, usmerenoj protiv određenih molekula na kancerskim ćelijama, drugi put je bio usmeren ka pronalaženju lekova koji bi mogli da podstaknu imunski sistem na uništenje tumora. Jedan od takvih je BMS936558, humano monoklonsko antitelo koje blokira receptor za programiranu smrt (Programmed Death-1) PD-1. PD-1 je koinhibitorski receptor na aktiviranim T limfocitima koji, kada se veže za svoje ligande (Programmed Death Ligand, PD-L) PD-L1 i PD-L2 na kancerskim ćelijama, stvara zaštitu tumorskoj ćeliji od imunskog odgovora. Prva faza ispitivanja bezbednosnog profila leka rađena je na bolesnicima sa NSCLC, među kojima je bilo najviše onih sa skvamocelularnim tipom karcinoma pluća, čija je bolest progredirala posle ciklusa terapije sa platinom i TKI. Publikovani prvi rezultati pokazuju određeni benefit u periodu PFS, ali bi za konačno izjašnjavanje trebalo

sačekati (58). Slično je dobijeno sa monoklonskim antitelom na PD-L1 protein, BMS936559 na koje je odgovorilo oko 10% bolesnika sa NSCLC uključenih u studiju (59). Oba monoklonska antitela imala su relativno malo neželjenih efekata od kojih su najteži bili intersticijsko zapaljenje pluća i autoimunske reakcije (najčešće u smislu pojave autoantitela na štitastu žlezdu).

ZAKLJUČAK

Može se reći da u budućim istraživanjima u farmakoterapiji NSCLC akcenat je na pronalaženju novih ciljnih molekula i njihovih potencijalnih inhibitora. U svakodnevnom radu sa obolelima od karcinoma pluća treba implementirati rutinsko testiranje za poznate biomarkere (EGFR i ALK), ali i za nove, koji će biti povezani sa specifičnom terapijom. Potrebna su dodatna istraživanja s ciljem objašnjenja razvoja rezistencije u karcinomu pluća. Kao krajnja, ali podjednako važna stavka je pronalaženje fondova u oblasti plućne onkologije.

ZAHVALNOST

Ovaj rad je finansiran sredstvima sa projekta br. III 41010 Ministarstva za prosvetu i nauku Republike Srbije. Velika zahvalnost porodici Matić na podsticaju za istraživanjem u ovoj oblasti.

LISTA SKRAĆENICA:

EGFR – receptor za epidermalni faktor rasta
NSCLC – nemikrocelularni karcinom pluća
PFS – period bez progresije bolesti
TKI – inhibitori tirozin kinaze
VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

LITERATURA

- Brandao GDA, Brega EF, Spatz A. The role of molecular pathology in non-small-cell lung carcinoma-now and in the future. *Curr Oncol* 2012; 19(Suppl 1): S24–32
- Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2011; 38: 239–43.
- 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: 2184–91.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–51.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183–232.
- Bell DW, Brannigan BW, Matsuo K, et al. Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4079–84.
- Reungwetwattana T, Weroha SJ, Molina JR. Oncogenic pathways, molecularly targeted therapies, and highlighted clinical trials in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 252–66.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–46.
- Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small-cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 847–55.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
- Jiang H. Overview of gefitinib in non-small cell lung cancer: an Asian perspective. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 137–50.
- Armour A. Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: clinical experience in patients of Asian origin. *Asia Pac J Clin Oncol* 2007; 3: 66–78.
- Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008; 98: 907–14.
- Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442–9.
- Liu W, Innocenti F, Chen P, Das S, Cook EH, Ratain MJ. Interethnic difference in the allelic distribution of human epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1009–12.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.

17. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2121–7.
18. Tarceva (erlotinib). Highlights on prescribing information. OSI Pharmaceuticals, Genentech, 2012. (<http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/tarceva-prescribing.pdf>).
19. Cappuzzo 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: 521–9.
20. Garassino MC1, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981–8.
21. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
22. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–43.
23. Zucali PA, Ruiz MG, Giovannetti E, et al. Role of cMET expression in non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 2008; 19: 1605–12.
24. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 915–25.
25. Ludovini V, Bianconi F, Pistola L, et al. Optimization of patient selection for EGFR-TKIs in advanced non-small cell lung cancer by combined analysis of KRAS, PIK3CA, MET, and non-sensitizing EGFR mutations. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1289–99.
26. Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): LBA7500. (abstract).
27. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528–38.
28. Van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar H. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 692–706.
29. Rukazenkov Y, Speake G, Marshall G, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: similar but different? *Anticancer Drugs* 2009; 20: 856–66.
30. Burtneess B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 (Suppl 1): S5–21.
31. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–6.
32. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5216–223.
33. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4275–83.
34. Crizotinib. Silver Spring, U.S: Food and Drug Administration, 2011. (<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm270058.htm>).
35. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693–703.
36. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol* 2012 (Suppl): 7508. (abstract).
37. Kranenburg O. The KRAS oncogene: past, present, and future. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 81–2.
38. Loriot Y, Mordant P, Deutsch E, Olaussen KA, Soria JC. Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 528–34.
39. Capella G, Cronauer-Mitra S, Pienado MA, Perucho M. Frequency and spectrum of mutations at codons 12 and 13 of the c-K-ras gene in human tumors. *Environ Health Perspect* 1991; 93: 125–31.
40. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007; 26: 329–10.
41. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757–65.

42. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4268–75.
43. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5731–4.
44. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–34.
45. Gautschi O, Huegli B, Ziegler A, et al. Origin and prognostic value of circulating KRAS mutations in lung cancer patients. *Cancer Lett* 2007; 254: 265–73.
46. Mascoux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92: 131–9.
47. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 228–39.
48. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 744–52.
49. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116: 855–67.
50. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949–54.
51. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3574–9.
52. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2046–51.
53. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012; 379: 1893–901.
54. Holt SV, Logie A, Davies BR, et al. Enhanced apoptosis and tumor growth suppression elicited by combination of MEK (selumetinib) and mTOR kinase inhibitors (AZD8055). *Cancer Res* 2012; 72: 1804–13.
55. Meng J, Dai B, Fang B, et al. Combination treatment with MEK and AKT inhibitors is more effective than each drug alone in human non-small cell lung cancer in vitro and in vivo. *PLoS One* 2010; 5: e14124.
56. Trejo CL, Juan J, Vicent S, Sweet-Cordero A, McMahon M. MEK1/2 inhibition elicits regression of autochthonous lung tumors induced by KRASG12D or BRAFV600E. *Cancer Res* 2012; 72: 3048–59.
57. Sang M, Lian Y, Zhou X, Shan B. MAGE-A family: attractive targets for cancer immunotherapy. *Vaccine* 2011; 29: 8496–500.
58. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443–54.
59. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455–65.