



# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – TARČNO ZDRAVLJENJE

Rok Devjak

## POVZETEK

Sistemsko zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP) je odvisno od različnih biooznačevalcev. Za izbiro sistemskega zdravljenja NDRP, ki nima ploščatocelične patohistologije danes potrebujemo molekularnogenetsko analizo. Le-ta nam poda informacijo ali ima NDRP morebitno genetsko alteracijo, za katero že imamo razvito tarčno obliko zdravljenja. Poznamo naslednje prediktivne molekularne alteracije: mutacije v genih EGFR, MET, BRAF, KRAS ter preureditve v genih ALK, ROS1, RET, NTRK in še druge. Skupna lastnost tarčnih zdravil pri NDRP je, da so visoko učinkovita, v peroralni obliki in da nudijo dobre možnosti dolgotrajnih zazdravljenj napredovale bolezni, ob tem pa je tveganje za hude neželene učinke nizko, kar celokupno vodi v dobro kvaliteto življenja.

## UVOD

V zadnjih 15 letih je zdravljenje razsejanega NDRP močno napredovalo, še posebej v skupini NDRP, ki imajo izraženo onkogeno alteracijo, katero lahko usmerjeno zdravimo s tarčnimi zdravili. Število alteracij za katere imamo na voljo tarčno zdravljenje (t. i. NDRP z izraženimi prediktivnimi molekularnimi označevalci), se iz leta v leto viša. Demografsko se tovrstne alteracije pojavijo pogosteje pri mlajših bolnikih in nekadilcih.

## DOLOČANJE PREDIKTIVNIH MOLEKULARNIH OZNAČEVALCEV

Za določanje prediktivnih genskih alteracij uporabljamo različne metode, vključujoč: imunohistokemija (IHC), verižne reakcije s polimerazo (PCR), fluorescentna hibridizacija (FISH) in metoda sekvenciranja naslednje generacije (NGS). V Republiki Sloveniji se refleksno določajo prediktivne alteracije z metodo NGS pri vseh neploščatoceličnih NDRP, ne glede na stadij bolezni.

Vrste genskih alteracij, njihova pogostnost in tarčna zdravila

- Mutacije EGFR: 10 – 15 % neploščatoceličnih NDRP. Tirozin kinazni inhibitorji (TKI) proti EGFR: erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib.
- Preureditve ALK: 4 - 7 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti ALK: krizotinib, ceritinib, brigatinib, alektinib, lorlatinib.
- Mutacije MET (ekson 14): 2 - 4,5% neploščatoceličnih NDRP. TKI proti MET: tepotinib.
- Mutacije BRAF (kodon V600E): 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti BRAF: dabrafenib/trametinib.

- Preureditve ROS1: 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti ROS1: krizotinib, entrektinib.
- Preureditve NTRK: 0,1% neploščatoceličnih NDRP. TKI proti NTRK: entrektinib, larotrektinib.
- Preureditve RET: 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti RET: pralsetinib, selperkatinib.
- Mutacije KRAS (kodon G12C): 10 – 15 % neploščatoceličnih NDRP. TKI proti KRAS: sotorasib.
- Mutacije (insercije) EGFR (ekson 20): 1 – 2 % neploščatoceličnih NDRP. Monoklonsko protitelo amivantamab.

## LASTNOSTI TARČNIH ZDRAVIL IN NJIHOVA UČINKOVITOST

Celokupno gre za zdravila, ki so visoko učinkovita tako glede celokupnega odgovora na zdravljenje kot tudi časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja. Zaradi svojega varnostnega profila in načina jemanja so možnost zdravljenja tudi za skupine bolnikov, ki ne bi bili primerni za druge oblike sistemskega zdravljenja.

Ključno je, da so pri bolniku z razsejanim neploščatoceličnim NDRP določeni prediktivni molekularni označevalci pred samim začetkom prvega sistemskega zdravljenja, saj je le tako lahko zdravljenje bolezni ustrezno personalizirano z namenom doseganja najboljših rezultatov zdravljenja.

## LITERATURA

1. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom, Ljubljana 2022 (elektronska izdaja)