

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Goran Glodić

# **CILJANO LIJEČENJE KARCINOMA PLUĆA**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac – KBC Zagreb pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Marka Jakopovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS KRATICA

ALK – anaplastic lymphoma kinase

CI – confidence interval; interval pouzdanosti

DDR2 – discoidin domain containing receptor 2

DFS – disease free survival; preživljenje bez progresije bolesti

ECOG – Eastern Cooperative Oncology group

EGFR – epidermal growth factor receptor; receptor epidermalnog čimbenika rasta

EML4 – echinoderm microtubule-associated protein-like4

FDA – Food and Drug Administration

FGFR – fibroblast growth factor receptor, receptor čimbenika rasta fibroblasta

HGF – hepatocyte growth factor; čimbenik rasta hepatocita

HGFR – hepatocyte growth factor receptor; receptor čimbenik rasta hepatocita

HR – hazard ratio; epidemiološka mjera povezanosti

HER1/2/3 – human epidermal growth factor receptor 1/2/3; sinonim za EGFR 1/2/3

JAK-STAT – Janus kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription

KRAS – Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LCAC – Large cell lung cancer; krupnostanični karcinom pluća

MET – protoonkogen kodiran *MET* genom; sinonim za HGFR

mTOR – mammalian target of rapamycin

NSCLC – Non small cell lung cancer; ne sitnostanični rak pluća

OS – overall survival; ukupno preživljenje

PFS – progression free survival; preživljenje bez progresije bolesti

PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase

RR – Response rate; stupanj odgovora na terapiju

SCLC – Small cell lung cancer; sitnostanični rak pluća

SCC – squamos cell cancer; rak pločastih stanica

TKI – tyrosine kinase inhibitor; inhibitor tirozin kinaze

TTP – time to progression; vrijeme do progresije bolesti

VEGF – vascular endothelial growth factor; vaskularni endotelni faktor rasta

# SADRŽAJ

Uvod.....	1
Ciljano liječenje NSCLC – adenokarcinoma.....	3
EGFR pozitivni NSCLC.....	4
ALK pozitivni NSCLC.....	8
Ostale mutacije i potencijalni terapijski ciljevi kod NSCLC.....	10
Karcinom pluća pločastih stanica.....	13
Karcinom pluća malih stanica.....	16
Zaključak.....	18
Zahvale.....	19
Literatura.....	20
Životopis.....	33

## SAŽETAK

Rak pluća vodeći je uzrok smrti među karcinomima, kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Najčešća je zloćudna novotvorina u muškaraca, a treća po učestalosti u žena u Republici Hrvatskoj. Razvoj terapije raka pluća tekao je sporo do posljednjih desetak godina. Napretkom molekularno genetičkih istraživanja došlo je do otkrića pogonskih mutacija i lijekova koji ciljano inhibiraju iste. Ove spoznaje primjenjuju se diljem svijeta u terapiji adenokarcinoma pluća kod kojeg se svi bolesnici rutinski testiraju na EGFR i ALK mutacije te liječe inhibitorima tirozin kinaza EGFR i ALK poput erlotiniba, gefitiniba i crizotiniba. Inhibitori tirozin kinaze EGFR i ALK značajno su poboljšali kvalitetu života i duljinu preživljenja bolesnika oboljelih od adenokarcinoma pluća, međutim pojavio se problem razvoja rezistencije na te lijekove te potreba za novim ciljanim lijekovima za bolesnike sa razvijenom rezistencijom. Kod ostalih histoloških tipova još nisu otkrivene pogonske mutacije koje bi bile pogodne za razvoj učinkovitih ciljanih lijekova. Postoje pretkliničke i kliničke studije koje ukazuju na moguće molekularne ciljeve kod sitnostaničnog i karcinoma pluća pločastih stanica. Kroz ovaj pregledni rad prikazat će se trenutačno stanje primjene ciljane terapije u liječenju bolesnika oboljelih od karcinoma pluća, razvoj ciljanih lijekova za liječenje karcinoma pluća, studije kojima je dokazana njihova učinkovitost te mogući ciljevi za ciljanu terapiju budućnosti.

Ključne riječi: ciljana terapija, rak pluća, pogonske mutacije

## SUMMARY

Lung cancer is the leading cause of cancer related death in the world. It is the most common malignant disease in the Republic of Croatia among men and third most common among women. Lung cancer therapy evolved slowly until the last decade, when advances in molecular science and genetics led to the discovery of driver mutations and the development of target drugs to inhibit those mutations. Target therapy of lung adenocarcinoma became the standard of care for patients harbouring EGFR and ALK mutations. Lung adenocarcinoma patients are routinely screened for EGFR and ALK mutations and treated with tyrosine kinase inhibitors like erlotinib, gefitinib and crizotinib which increased the survival and provided better quality of life for those patients. Unfortunately, resistance to these drugs is becoming a bigger issue and the development of new target drugs to overcome it is a priority. Driver mutations in small cell lung cancer and squamous cell lung cancer are being studied intensively, but no effective target drugs have been developed yet. However, several promising potentially druggable mutations have been discovered in preclinical and clinical studies. In this review, we will address the current status of clinically relevant driver mutations, drugs that are currently being used in lung cancer target therapy and their development through recent years, studies that have proven their effectiveness and potential driver mutations that could be the target for future drug development.

Key words: lung cancer, target therapy, driver mutations

## UVOD

Rak pluća najčešća je zloćudna novotvorina u muškaraca, a treća po učestalosti u žena u Republici Hrvatskoj. Prema podacima Registra za rak, u Hrvatskoj je u 2013. godini dijagnosticirano 2753 novooboljelih od raka pluća, od čega 722 slučajeva u žena i 2031 u muškaraca sa vrhom incidencije oko 70 godina starosti (1). Rak pluća vodeći je uzrok smrti među karcinomima kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Njegova incidencija je u padu kod muškaraca što se objašnjava smanjenjem učestalosti pušenja, ali je na žalost u porastu kod žena, bivših pušača i nepušača (2).

Histopatološki rak pluća dijelimo u dvije glavne skupine – karcinom pluća nemalih stanica (non small cell lung cancer – NSCLC) i karcinom pluća malih stanica (small cell lung cancer – SCLC). Unutar NSCLC skupine, prema histološkoj slici, razlikujemo adenokarcinom (40 do 50%), karcinom pločastih stanica (SCC- squamos cell carcinoma) (30%) te krupnostanični karcinom (LCAC – large cell anaplastic carcinoma odnosno NSCLC NOS – not otherwise specified; 10%). Zbog velike raznolikosti ovih skupina u biološkom ponašanju, prognozi, genetskoj heterogenosti i različitim odgovorima na terapiju tijekom ovog pregleda svaku histopatološku skupinu ćemo analizirati zasebno (3).

Razvoj terapije raka pluća tekao je sporo do posljednjih desetak godina i otkrića pogonskih mutacija (eng. oncogenic driver mutations) i lijekova koji ciljano inhibiraju iste (4). 1990-tih godina terapijske opcije bolesnika oboljelih od uznapredovalog raka pluća bile su vrlo ograničene te je medijan preživljenja iznosio 2 do 4 mjeseca (5). Uvođenjem kemoterapijskih protokola baziranih na platini (cisplatina i karboplatina) u kombinaciji s taksanima (paklitaksel, docetaksel ili vinorelbine), antimetabolitima (gemcitabin) ili vinka alkaloidima (vinblastin) preživljenje bolesnika se značajno poboljšalo – dosegnut je „plato“ medijana preživljenja od 10 -11 mjeseci te su ti lijekovi i danas „zlatni standard“ za većinu oboljelih od NSCLC (6). Pemetreksed, noviji folatni antimetabolit, odobren za liječenje NSCLC nepločaste histologije od strane FDA 2008., dodatno je produljio preživljenje bolesnika sa uznapredovalim NSCLC do medijana preživljenja od 12 do 13 mjeseci (7).

Napretkom u molekularno genetičkim istraživanjima raka pluća omogućena je indentifikacija i razumijevanje ključnih genetskih pokretača bolesti – pogotovo kod NSCLC adenokarcima. Otkrivene mutacije nazvane su pogonske mutacije (driver mutations). Nalaze se u onkogenima koji kodiraju signalne proteine ključne za staničnu proliferaciju i

preživljenje. Tumore čije preživljenje uvelike ovisi o ekspresiji pojedinačnog onkogeno nazivamo „onkogeno ovisni tumori“ (8). Takvi tumori indentificirani su u skupni NSCLC te je ta činjenica iskorištena za razvoj ciljane terapije od prve takve odobrene terapije – EGFR TKI (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; inhibitori tirozin kinaze receptora epidermalnog čimbenika rasta) preko ALK (anaplastic lymphoma kinase; kinaza anaplastičnog limfoma) do novijih mogućih terapijskih ciljeva (KRAS, HER2, PIK3CA, BRAF, MET, ROS1, RET) (9). Velika većina lijekova razvijena u polju ciljane terapije karcinoma pluća odnosi se samo na adenokarcinom, no novija istraživanja dolaze do napretka u razvoju takve terapije i kod karcinoma pluća pločastih stanica. Nedavna istraživanja karcinoma pluća pločastih stanica ističu kinaze iz porodice FGFR (fibroblast growth factor receptor, receptori faktora rasta fibroblasta). Mogući ciljevi osim FGFR porodice (FGFR1, FGFR2, FGFR3, fuzija *FGFR3 TACC3*) uključuju članove PI3K signalnog puta te DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2). Na žalost SCC zbog izrazite povezanosti sa pušenjem duhana sadrži velik broj mutacija i genetsku složenost karakterističnu za duhansku karcinogenezu (10). Karcinom pluća malih stanica (SCLC) je histološki tip povezan sa najgorom prognozom i najkraćim preživljenjem. Unatoč velikoj potrebi za razvojem ciljane terapije u posljednjih 30-tak godina nije zabilježen značajan napredak u liječenju ove bolesti. Nedavno je objavljeno nekoliko istraživanja koji doprinose indentifikaciji mogućih ciljeva kod terapije SCLC – PI3K/AKT/mTOR signalni put, FGFR1, RET i AURORA inhibitori kinaza (S2) (11).

Cilj ovog preglednog rada je prikazati lijekove koji se koriste u ciljanom liječenju karcinoma pluća, njihove karakteristike, mehanizam djelovanja, studije kojima je dokazana njihova učinkovitost ili neučinkovitost u različitim indikacijama i nuspojave. Isto tako osvrnut ćemo se na moguće nove ciljeve u fazama kliničkih ispitivanja, važnost istraživanja molekularne i genetske podloge karcinoma pluća te na skromne, ali vrijedne pomake u ispitivanjima ciljanog liječenja SCC i SCLC.



## CILJANO LIJEČENJE NSCLC – ADENOKARCINOM

Adenokarcinom pluća jedan je od najbolje genetički istraženih ljudskih epitelnih zloćudnih novotvorina. Identifikacijom onkogene aktivacije određenih tirozin kinaza u pacijenata oboljelih od adenokarcinoma pluća, posebice EGFR (12) i mutacija u *ALK* genu (13) došlo je do revolucije u uspješnom liječenju bolesnika oboljelih od adenokarcinoma pluća te velikog zamaha u daljnjim istraživanjima. Ova otkrića promijenila su standardni dijagnostički algoritam za bolesnike oboljelih od adenokarcinoma pluća te se prema preporukama „International Association for the Study of Lung Cancer and National Comprehensive Cancer Network“ svakom bolesniku sa uznapredovalom bolešću treba odrediti postoji li *EGFR* mutacija ili *ALK – EML4* fuzija gena (9).

### EGFR pozitivni NSCLC

EGFR poznat i pod nazivima HER1 odnosno ErbB1 jedan je od četiri člana porodice ErbB receptora tirozin kinaze. Nalazi se na površini stanice te je odgovoran za više staničnih odgovora uključujući proliferaciju i supresiju apoptoze. Receptor prelazi iz oblika neaktivnog monomera u dimer vezanjem izvanstaničnih čimbenika rasta poput EGF. Dimerizacijom dolazi do autofosforilacije tirozinkinazne domene EGFR koja pokreće intracelularne signalne kaskade – RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR i JAK-STAT (12).

*EGFR* mutacije su jedne od najčešćih pogonskih mutacija u NSCLC s učestalošću od 40-60% kod Azijaca (14) te 15-20% kod bijelaca (15). Najčešće mutacije su delecije egzona 19 (del19) i mutacija kodona 858 u egzonu 21 (L858R) – one čine 90% svih *EGFR* mutacija (16). Mutacije del19 i L858R su povezane sa najboljim odgovorom na ciljanu terapiju EGFR TKI (17). Glavni pripadnici skupine lijekova koji inhibiraju tirozin kinazu EGFR su erlotinib (Tarceva, FDA odobren 2004.), gefitinib (Iressa, odobren 2015.), afatinib (Gilotrif, odobren 2013.).

Ubrzo nakon otkrića *EGFR* mutacija učinjeno je nekoliko nerandomiziranih studija koje su ustanovile da bolesnici oboljeli od raka pluća sa potvrđenom *EGFR* mutacijom vrlo

dobro odgovaraju na terapije prve linije efetinibom i gefitinibom – RR (response rate) između 60 i 75% te PFS (progression free survival; preživljenje bez napretka bolesti) od 9 do 10 mjeseci (18-20). Uslijedila je velika randomizirana studija Iressa Pan – Asia Study (IPASS) koja je uključivala 1200 bolesnika diljem Azije (u Aziji su *EGFR* mutacije 2-3 puta učestalije nego u zapadnim zemljama). Svi bolesnici bili su nepušači oboljeli od adenokarcinoma pluća te je kod njih 60% utvrđena *EGFR* mutacija. Studija je usporedila primjenu gefitiniba u jednoj skupini te primjenu karboplatine i paklitaksela u drugoj skupini kao terapije prve linije. Studija je završena u listopadu 2013. godine. Populacija liječena gefitinibom imala je bolji PFS uz HR (hazard ratio) od 0.74 i 95% interval pouzdanosti (CI) 0.65- 0.85. Kada su utvrđene *EGFR* mutacije unutar terapijskih skupina uočene su dramatične razlike u PFS između podskupine s *EGFR* mutacijom liječenom gefitinibom – HR 0.48 (0.36-0.46) i podskupine bez *EGFR* mutacije liječene gefitinibom – HR 2.85 (2.1-4.0) (21). Rezultati studije naglasili su važnost ranog genotipiziranja bolesnika oboljelih od uznapredovalog adenokarcinoma pluća. EGFR TKI postali su preporučena prva linija terapije bolesnika sa mutacijama *EGFR*, ali je isto tako dokazano da se ne bi trebali koristiti bez poznavanja EGFR statusa bolesnika kao terapija prve linije.

EURTAC – European Randomized Trial of Tarceva versus Chemotherapy prva je slična studija koja je obuhvatila zapadnjačku, europsku populaciju. Španjolski i talijanski bolesnici oboljeli od uznapredovalog karcinoma pluća sa utvrđenom *EGFR* mutacijom liječeni erlotinibom imali su HR 0.37 (0.25-0.54) u usporedbi sa bolesnicima liječenim kombinacijama cisplatine i docetaksela odnosno cisplatine i gemcitabina (22).

Budući da je utvrđeno da EGFR TKI kao monoterapija prve linije ne pomaže kod pacijenata bez utvrđene mutacije, uslijedile su studije koje su istraživale kombinaciju erlotinib – bevacizumab kao terapiju prve linije u netipiziranih bolesnika sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća, za koju su postojali pretklinički podaci koji su ukazivali na postojanje kumulativnog učinka anti VEGF terapije i EGFR TKI.

Bevacizumab (Avastin) odobren je 2006. za liječenje adenokarcinoma pluća nakon što je studija E4599 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group pokazala produljenje OS (overall survival, ukupno preživljenje) u trajanju od 2 mjeseca u pacijenata liječenih kombinacijom bevacizumabom i karboplatine – paklitaksela u usporedbi sa skupinom liječenom samo karboplatinom – paklitakselom (23) . Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje sprječava angiogenezu inhibiranjem VEGF – A (vascular endothelial growth factor A; vaskularni endotelni čimbenik rasta A). Prvi je odobren

lijek iz skupine inhibitora angiogeneze. Prospektivna randomizirana studija TASK usporedila je terapijsku kombinaciju bevacizumab – erlotinib (BE) sa terapijskom kombinacijom bevacizumab – gemcitabin i cisplatina odnosno paklitaksel i karboplatina (BC) kao terapije prve linije. Randomizirana su 124 bolesnika te se promatrao PFS uz uvjet da ukoliko preliminarna analiza pokaže HR veći od 1.25 u korist skupine liječene bevacizumabom i kemoterapijom, skupina liječena bevacizumabom i erlotinibom ima pravo promijeniti skupinu. Preliminarna analiza pokazala je medijan PFS 18.4 (17.0 – 25.0) u skupini BE dok je PFS u BC skupini iznosio 25.0 (20.6- nije dosegnuto); HR = 2.05 (p=0.0183) te je studija time završena. Kombinacija bevacizumab erlotinib nije se pokazala efikasnom terapijom prve linije u neselektiranih bolesnika oboljelih od adenokarcinoma pluća (24).

Slične rezultate pokazala je i studija INNOVATIONS – njemačka prospektivna randomizirana studija objavljena 2015. godine. Randomizirano je 224 bolesnika sa uznapredovalim adenokarcinomom pluća te su podijeljeni u dvije skupine – prva liječena bevacizumabom i erlotinibom (EB) te druga liječena cisplatinom, gemcitabinom i bevacizumabom do progresije bolesti. Svi rezultati su jasno pokazali da je kombinacija cisplatine, gemcitabina i bevacizumaba bolji izbor kao prva linija liječenja u negenotipiziranih bolesnika oboljelih od adenokarcinoma pluća (RR 12% naspram 36%, p<0.0001, PFS 3.5 naspram 6.9, HR 1.85, 95% CI 1.39-2.45; p<0.0001, OS 12.6 vs 17.8, HR 1.41, 95% CI 1.01-1.97; p =0.04). Bolesnici sa kasnije utvrđenom mutacijom EGFR (n=32) isto tako nisu pokazali bolji RR, PFS i OS na terapiji erlotinibom i bevacizumabom u usporedbi sa bevacizumabom, cisplatinom i gemcitabinom (25).

Vrijedi spomenuti sličnu studiju koja je dobila drugačije rezultate – švicarska SAKK studija iz 2012. godine. Skupina bolesnika liječena je kombinacijom erlotiniba i bevacizumaba do progresije bolesti ili pojave nuspojava koje onemogućuju nastavak liječenja. U trenutku progresije liječenje je nastavljeno kemoterapijom baziranom na platini (cisplatina/karboplatina i gemcitabin). Rezultati su pokazali da je OS te skupine (14.1, 95% CI 10.7-19.0 mjeseci) sličan OS bolesnika liječenih samo kemoterapijom (26).

Nedavno su završene dvije randomizirane studije koje su istraživale afatinib – EGFR TKI druge generacije kao terapiju prve linije za bolesnike sa mutacijom *EGFR*. Afatinib se za razliku od erlotiniba i gefitiniba veže kovalentnom vezom za EGFR receptor. Druga razlika je da se afatinib veže za sve receptore iz ErbB porodice, ne samo za EGFR. Lux-lung 3 (globalna studija koja je usporedila afatinib sa cisplatinom/pemetreksedom) i Lux-lung 6 (kineska studija koja je usporedila afatinib sa gemcitabinom) studije pokazale su kako su

skupine liječene afatinibom imale bolji PFS (13.6 naspram 6.9 u Lux-Lung 3 studiji odnosno 11.0 naspram 5.6 mjeseci u Lux-Lung 6 studiji) te RR (75% prema 43% u Lux-Lung 3 odnosno 74% prema 31% u Lux-Lung 6 studiji). Posebno treba istaknuti kako je u skupini sa egzon 19 delecijom afatinib značajno poboljšao i OS u odnosu na skupinu liječenu pemetreksedom i cisplatinom u Lux Lung 3 studiji – 33.3 mjeseca u odnosu na 21.1 mjesec, HR=0.54 (0.36-0.79) (27,28).

Nuspojave inhibitora tirozin kinaze EGFR nešto su blaže u usporedbi sa konvencionalnom kemoterapijom uz nižu incidenciju mijelosupresije, mučnine, povraćanja i umora. Manje je prijavljenih nuspojava gradusa 3 ili 4 te manje prekida terapije i smanjenja doze (21,22). Najčešće i najvažnije nuspojave EGFR TKI su vezane uz kožu – monomorfni papulopustularni osip koji zahvaća gornji dio trupa i središnji dio lica prijavljen je kao nuspojava kod više od 80% bolesnika liječenih EGFR TKI. Kod oko 60% bolesnika potrebno je smanjenje doze, dok je kod 32% liječenje prekinuto zbog teškog oblika osipa (29). Iako su nuspojave slične kod svih lijekova iz ove skupine, čini se da su nuspojave izraženije kod primjene afatiniba u usporedbi sa erlotinibom i gefitinibom. Zanimljivo je kako bolesnici sa izraženim osipom imaju bolje preživljenje od bolesnika sa slabijim, odnosno bez osipa (30). Od ostalih nuspojava bitno je spomenuti anoreksiju, umor i intersticijsku plućnu bolest – rijetka ali ozbiljna nuspojava na koju treba obratiti pozornost ukoliko se respiratorni simptomi kod bolesnika pogoršaju nakon primjene EGFR TKI (31).

Kod većine bolesnika liječenih EGFR TKI, unatoč dobrim početnim odgovorima na terapiju, dolazi do progresije bolesti zbog razvoja rezistencije na primjenjene lijekove. Studije koje su analizirale tkiva dobivena biopsijama u trenutku progresije bolesti otkrile su nekoliko mehanizama rezistencije. Najčešći mehanizam rezistencije je mutacija u egzonu 20 *EGFR* (*T790M*) koja je nađena u 50% bolesnika (32). Ostali mehanizmi rezistencije uključuju *MET* amplifikaciju (5%), *HER-2* amplifikaciju (8%), *PI3K* mutacije (5%) i transformaciju NSCLC u SCLC (14%) (33,34). Spomenuli smo da se EGFR TKI druge generacije – afatinib, za razliku od onih prve generacije, veže za sve receptore iz ErbB porodice pa tako i za one s mutacijom *T790M*. In vitro je dokazano djelovanje afatiniba na *T790M* (35), međutim u kliničkim studijama, sva tri EGFR TKI druge generacije (afatinib, neratinib i dacomitinib) pokazala su razočaravajuće rezultate (36-38). Razlika između in vitro i kliničkih studija objašnjava se visokom stopom vezanja na divlji tip EGFR što rezultira izraženim nuspojavama poglavito u obliku osipa i proljeva zbog kojih nije moguće postići dozu dovoljnu za efikasnu inhibiciju *T790M* (9). Trenutačno se istražuje treća generacija EGFR

TKI. Razlikuje se od prijašnjih generacija po tome što unatoč jakoj inhibiciji čestih EGFR mutacija (delecije egzona 19 (del19) i mutacija kodona 858 u egzonu 21 (L858R)) i T790M ne pokazuje skoro nikakav učinak na divlji tip EGFR, čime je omogućena primjena znatno viših doza ovih lijekova bez opasnih nuspojava. Objavljeni su obećavajući preliminarni rezultati dviju takvih studija koje istražuju lijekove CO-1686 i AZD9291. Lijekovi su primijenjeni kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC liječenih EGFR TKI te s razvijenom T790M mutacijom. RR bio je 58% za CO-1686, odnosno 64% za AZD9291 (39,40). Konačni PFS nije još dostupan, ali čini se da kod većine bolesnika odgovor na terapiju traje minimalno 6 mjeseci. Ovi ohrabrujući rezultati ističu važnost biopsija i molekularne analize u trenutku progresije bolesti.

Primjena EGFR TKI kod bolesnika sa ranijim stadijem bolesti pokazuje obećavajuće rezultate. Postoje dvije studije koje su proučile uporabu erlotiniba kao adjuvantne terapije. SELECT (surgically resected EGFR mutant lung cancer with adjuvant erlotinib cancer treatment) multicentrična je studija koja je kroz dvije godine pratila 100 bolesnika liječenih adjuvantnim erlotinibom. 45 bolesnika oboljelo je od NSCLC kliničkog stadija 1, 27 stadija 2 te 28 stadija 3A. Dvogodišnji DFS (disease free survival; preživljenje bez bolesti) prema stadijima bio je 96% za stadij 1, 78% za stadij 2 te 91% za stadij 3A što je značajno bolje u usporedbi s dvogodišnjim DFS kod EGFR pozitivnih NSCLC koji su samo opservirani nakon operativnog zahvata (41). RADIANT dvogodišnja randomizirana studija koja se bavila istom problematikom uključivala je puno širu populaciju bolesnika oboljelih od raka pluća od kojih je 16% bilo EGFR pozitivno. Unatoč tome što su rezultati cjelokupne studije bili negativni, bolesnici sa *EGFR* mutacijom koji su primali adjuvantni erlotinib imali su bolji DFS od grupe koja je primila placebo (HR 0.61) (42).

ALCHEMIST (The Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial) inicijativa je sponzorirana od strane NCI sa ciljem redefiniranja terapije ranih stadija NSCLC. Program će uključiti nekoliko tisuća bolesnika oboljelih od operabilnog adenokarcinoma pluća. Bolesnike kojima će biti utvrđena *EGFR* mutacija ili *ALK* fuzija randomizirat će se u skupine placebo, erlotinib odnosno crizotinib ovisno o mutaciji nakon završetka standardne adjuvantne terapije. Ovisno o rezultatima ove studije promijenit će se način liječenja ranih stadija NSCLC ciljanom terapijom (43).

## Alk pozitivni NSCLC

Promjene u *ALK* genu su rijetke s učestalošću od 4-7% u bolesnika oboljelih od NSCLC. Češće su u mlađih bolesnika i nepušača, bolesnika oboljelih od adenokarcinoma acinarne histološke slike te bolesnika oboljelih od adenokarcinoma stanica oblika prstena pečatnjaka (44,45). Najčešće promjene *ALK* gena su fuzije – poglavito *EML4 – ALK* fuzija koja nastaje kao rezultat inverzije kromosoma 2p. Fuzija *EML4-ALK* rezultira himeričnim proteinom koji djeluje tumorigeno preko PI3K-AKT, MAPK i JAK-STAT signalnih puteva (44). *EML4 – ALK* fuzija detektira se najčešće fluorescentnom hibridizacijom *in situ* ili imunohistokemijskim metodama (46). *EML4-ALK* pogonska mutacija pogodan je klinički cilj za inhibiciju *ALK* tirozin kinaze malim molekulama. Prvi takav klinički testiran lijek bio je crizotinib – inhibitor tirozin kinaza *ALK*, *ROS1* i *cMET*.

Učinkovitost crizotiniba potvrđena je kroz nekoliko studija – PROFILE 1001, 1005 i 1007 koje su uključivale bolesnike sa uznapredovalim *ALK* pozitivnim NSCLC. *ALK* status određen je fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH). Studija prve faze, PROFILE 1001 uključivala je 143 bolesnika sa uznapredovalim *ALK* pozitivnim NSCLC te je pokazala RR 61% i medijan PFS od 9.7 mjeseci (47). PROFILE 1005 studija je druge faze, uključivala je 765 bolesnika sa uznapredovalim *ALK* pozitivnim NSCLC, RR bio je 48%, medijan duljine odgovora na terapiju iznosio je 11 mjeseci dok PFS nije bilo moguće odrediti zbog prekratkog praćenja bolesnika (48). FDA je odobrila crizotinib u kolovozu 2011. godine na temelju iznesenih rezultata i dobre podnošljivosti lijeka samo 4 godine nakon otkrića uloge *ALK* gena u NSCLC (44). PROFILE 1007 prospektivna je randomizirana studija treće faze koja je usporedila crizotinib i standardnu kemoterapiju u bolesnika sa uznapredovalim *ALK* pozitivnim NSCLC. Randomizirano je 347 pacijenata koji su već primili prvu liniju kemoterapije u dvije skupine – skupinu koja je dobivala samo crizotinib kao drugu liniju liječenja te skupinu koja je liječena kemoterapijom druge linije docetakselom ili pemetreksedom. Medijan PFS u skupini liječenoj crizotinibom bio je 7.7 mjeseci, a RR 65% dok je u skupini liječenoj kemoterapijom iznosio 3 mjeseca uz RR 20%. Unatoč tome što su bolesnici liječeni pemetreksedom imali značajno bolji PFS (4.2 mjeseca u usporedbi sa 2.6 mjeseci) i RR (29.3% prema 12.8%) od bolesnika liječenih docetakselom, nedvojbeno je dokazano da je crizotinib najefikasniji lijek u liječenju *ALK* pozitivnog NSCLC. Preliminarna

analiza medijana OS nije pokazala značajnu razliku među skupinama (20.3 prema 22.8 mjeseci kod skupine liječene kemoterapijom). Ove rezultate objašnjava činjenica da je samo 96 bolesnika preminulo (40%) te činjenica da je 90% bolesnika iz skupine liječene kemoterapijom kod koje je bolest progredirala prešla u skupinu liječenu crizotinibom (cross over) (49). Unatoč tome što je crizotinib odobren za liječenje uznapređovalog ALK pozitivnog NSCLC u mnogim zemljama, ne postoji dovoljno studija koje bi dokazale njegovu djelotvornost kao terapije prve linije. U spomenutoj PROFILE 1001 studiji samo 24 bolesnika je primilo crizotinib kao terapiju prve linije. Rezultati te male kohorte ohrabrujući su – RR bio je 64% te medijan PFS 18.3 mjeseca, međutim potrebno je pričekati rezultate randomiziranih prospektivnih studija treće faze koje su u tijeku.

Nuspojave crizotiniba su vezane uz vidni sustav – fotopsija, zamagljen vid, plutajuća tijela u vitrealnom tijelu, fotofobija i diplopija. Moguće su i gastrointestinalne nuspojave – mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija. Gastrointestinalne pojave su u pravilu blage te im se intenzitet smanjuje nakon nekoliko tjedana terapije. Često dolazi do porasta jetrenih enzima (40-70% slučajeva) te su stoga preporučljive učestale kontrole svaka 2 tjedna. 69% pacijenata doživjelo je barem jednu epizodu sinus bradikardije (49).

Slično kao i kod EGFR TKI, unatoč odličnim odgovorima na terapiju crizotinibom nakon nekog vremena dolazi do razvoja rezistencije. Mehanizmi rezistencije su raznoliki – sekundarne mutacije u domeni tirozin kinaze ALK (najčešća je *L1196M* mutacija), povećanje broja kopija *ALK* gena i pojava novih pogonskih onkogeno poput *EGFR* i *KRAS* mutacija (50). Ove spoznaje potaknule su razvoj novih ALK inhibitora druge generacije – alectinib (RO5424802) i ceritinib (LDK378).

Alectinib visoko je potentan i selektivan ALK TKI bez učinka na ROS1 i MET. Postoje japanske studije prve i druge faze koje su uključivale 70 bolesnika sa uznapređovalim ALK pozitivnim crizotinib naivnim NSCLC čiji je ALK status potvrđen imunohistokemijski i dodatno provjeren fluorescentnom in situ hibridizacijom. U studiji druge faze RR bio je iznimno visok – 94%, a medijan PFS nije još određen zbog kratkog vremena praćenja (51,52).

Ceritinib se isto tako pokazao potentnijim i selektivnijim od crizotiniba u pretkliničkim studijama. Pokazao je RR od 66% u crizotinib naivnih odnosno 55% u bolesnika rezistentnih na crizotinib (53). Nedavno je odobren od strane FDA za liječenje bolesnika oboljelih od ALK pozitivnih metastatskih NSCLC s progresijom bolesti, odnosno netolerancijom na crizotinib.

## Ostale mutacije i potencijalni terapijski ciljevi kod NSCLC

### *ROS1* translokacija

*ROS1* translokacija rezultat je zamjene lokusa *ROS1* gena i mnogih drugih gena poput *TPM3*, *SDC4*, *SLC34A2*, *CD74*, *EZR*, *LRIG3* i *FIG1*. ROS-1 tirozin kinaza spada u porodicu inzulinskih receptora te je strukturom slična tirozin kinaznoj domeni ALK. Aktivacijom ROS-1 fuzijskih tirozin kinaznih domena dolazi do signalne kaskade koja aktivira MAPK i AKT put koji dovodi do proliferacije stanica i ostalih tumorigenih učinaka. Dijagnosticira se imunohistokemijski ili primjenom FISH. *ROS-1* translokacija pojavljuje se u oko 3% NSCLC, najčešće u mlađih bolesnika i nepušača (54).

Crizotinib, kao što smo već spomenuli, pokazuje značajnu inhibiciju ROS-1 zbog velike sličnosti s ALK. Postoji studija prve faze koja je uključila 35 bolesnika sa uznapredovalim ROS1 pozitivnim NSCLC čiji rezultati, RR 60% i 6 mjeseci PFS kod 76% bolesnika, potvrđuju učinkovitost crizotiniba gotovo jednakom kao i kod bolesnika sa ALK pozitivnim NSCLC (55). Vrijedi spomenuti i foretinib, multikinazni inhibitor ROS1, RET, MET, AXL i drugih kinaza čija se učinkovitost trenutno istražuje u kohorti ROS1 pozitivnih bolesnika (56).

### *BRAF* mutacije

Većina *BRAF* mutacija pojačavaju aktivacije kinaza te daju mogućnost direktne fosforilacije MEK te aktivaciju ERK signalnog puta koji je medijator njihovog tumorigenog učinka. *BRAF* mutacije poznate su zbog uloge u tumorigenezi melanoma – kod 50 tak % malignih melanoma prisutna je *BRAF* mutacija te se ta činjenica iskoristila primjenom ciljanih *BRAF* V600E inhibitora sa vrlo visokim RR. Učestalost *BRAF* mutacija kod NSCLC je 1-3% (57,58).

*BRAF* inhibitori dabrafenib i vemurafenib pokazali su se učinkovitima u bolesnika sa uznapredovalim *BRAF* V600E pozitivnim NSCLC. U studijama prve i druge faze dabrafenib pokazao je RR od 40% kao terapija druge i treće linije u takvih bolesnika (59).



## *KRAS* mutacije

*KRAS* protein član je Ras porodice kojoj pripadaju *HRAS* i *NRAS*. Ras ime dobili su zbog uloge u tumorigenezi – rat sarcoma, u studijama koje su istraživale uloge tumorigenih virusa kod štakora (60). *KRAS* mutacije češće su u pušača i bijelaca. Trenutačno ne postoji nikakva ciljana terapija za bolesnika sa *KRAS* pozitivnim NSCLC, ali se istražuju načini kako da se signalni put inhibira „nizvodno“.

Selumetinib, oralni MEK inhibitor, pokazao je učinkovitost u jednoj studiji koja je uspoređivala kemoterapiju druge linije sa kemoterapijom i selumetinibom druge linije kod bolesnika sa uznapredovalim *KRAS* pozitivnim NSCLC. RR bio je 37% u usporedbi sa 0%, PFS 5.1 prema 2.1 mjesec i pretpostavljeni medijan OS bio je 9.4 mjeseca prema 5.2 mjeseca u skupini koja je primila samo kemoterapiju (61).

## HER2 pozitivni NSCLC

HER2 (ErbB2) član je HER/ErbB RTK porodice kao i prije spomenuti EGFR. Iako se onkogeni učinak svih članova ove porodice temelji na aktivaciji nizvodnih MAPK i PI3K signalnih putova, oni se međusobno razlikuju po ligandima koji ih aktiviraju te prisutnosti aktivne tirozin kinazne domene. Bolesnici sa HER2 pozitivnim NSCLC slični su onima sa *EGFR* mutacijama. Radi se o pretežito mlađim bolesnicima, ženama, nepušačima sa histološkom slikom adenokarcinoma (62). Iako su *HER2* mutacije rijetke u bolesnika oboljelih od NSCLC (1-2%), kod opisanih bolesnika bez *EGFR* mutacije učestalost *HER2* mutacije je oko 14% (63). Unatoč tome što ne postoje podaci iz prospektivnih studija valja spomenuti nekoliko lijekova za koje postoje retrospektivni podaci koji se trenutačno istražuju. Trastuzumab je u maloj retrospektivnoj studiji na 16 HER2 pozitivnih bolesnika sa uznapredovalim karcinomom pluća pokazao RR od 60% u kombinaciji sa kemoterapijom (karboplatina, paklitaksel, vinorelbin, docetaksel) (62). Afatinib, ireverzibilni EGFR TKI druge generacije, pokazao je učinkovitost na kulturama stanica HER2 pozitivnog raka pluća za razliku od erlotiniba (64). Neratinib u kombinaciji sa mTOR inhibitorima pokazao je znatno smanjenje tumora na mišjim modelima te je pokrenuto kliničko ispitivanje faze 1 na 60 bolesnika (65). Dacomitinib, ireverzibilni pan-HER TKI, u drugoj je fazi kliničkih ispitivanja na skupini bolesnika oboljelih od HER2 pozitivnog NSCLC (66).

## MET pozitivni NSCLC

Signalni put MET/HGF (hepatocyte growth factor; faktor rasta hepatocita) istražuje se kao potencijalni terapijski cilj kod više različitih solidnih tumora (67). *MET* gen kodira receptor za HGF (HGFR). Vezanjem HGF na HGFR dolazi do dimerizacije receptora i fosforilacije intracelularne tirozin kinazne domene čime se aktiviraju nizvodni signalni putovi poput PI3K – AKT i RAS-MAP kinaze koji reguliraju preživljenje stanice, apoptozu, proliferaciju i diferencijaciju stanice, funkciju citoskeleta i angiogenezu (68). Postoji i povezanost MET i ostalih tirozin kinaznih receptora uključujući EGFR/ErbB porodicu koja može rezultirati HGF neovisnom aktivacijom MET signalnog puta (67). Promjene u MET signalizaciji nađene su kod 67% adenokarcinoma pluća, 60% karcinoida, 57% LCLC, 57% SCC te oko 25% SCLC (69). Važno je napomenuti da je amplifikacija *MET* jedan od načina razvoja rezistencije na EGFR TKI (70).

U pretkliničkim istraživanjima *in vivo* i *in vitro* dokazana je učinkovitost inhibicije MET signalnog puta te posljedično smanjenje tumorske mase i metastaza (67). Dvostruka inhibicija EGFR i MET pokazala je aditivno sinergističko djelovanje u *in vivo* tumorskim ksenograft modelima NSCLC, uključujući tumore sa stečenom rezistencijom na EGFR TKI (71,72).

Onartuzumab (METMab) humanizirano je monoklonsko protutijelo koje se veže na SEMA domenu METa te djeluje kao klasični receptorski antagonist, kompetitivno inhibirajući vezanje HGF na MET. Postoji dvostruko slijepa randomizirana studija druge faze koja je uspoređivala erlotinib i onartuzumab te erlotinib i placebo kao terapije druge odnosno treće linije kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC. Rezultati su obećavajući, kod bolesnika sa MET pozitivnim NSCLC koji su primili METMab medijan OS bio je 12.6 mjeseci, u usporedbi sa 4.6 mjeseci kod bolesnika koji su primili placebo (HR=0.37, p=0.002) (73).

## Karcinom pluća pločastih stanica

Planocelularni karcinom pluća (SCC – squamous cell carcinoma) znatno se razlikuje od adenokarcinoma. Glavni rizični čimbenik za razvoj planocelularnog karcinoma pluća je pušenje, preko 90% oboljelih od planocelularnog karcinoma su pušači (74). Incidencija planocelularnog karcinoma u postupnom je padu kroz zadnjih nekoliko desetljeća što se pripisuje smanjenoj konzumaciji duhana. Ova činjenica se očituje i u genetičkom profilu planocelularnog karcinoma koji se znatno razlikuje od „nepušačkog“ adenokarcinoma. Broj somatskih mutacija je ogroman, 5-6 puta veći nego kod adenokarcinoma (75,76). Terapijske opcije uznapredovalog SCC su u usporedbi sa adenokarcinomom pluća ograničene jer zasad ne postoje registrirani ciljani lijekovi koji bi inhibirali pogonske mutacije, što se objašnjava upravo opisanim genetskim profilom SCC. Dok su kod adenokarcinoma česte alteracije u kinaznim genima kod SCC su mnogo rjeđe. Najčešće mutacije pronađene kod SCC su gubitak *TP53* i *CDKN2A* (75,76). Česte su promjene u *NOTCH1* genu, ključnom za pločastu diferencijaciju stanica. Jedino su mutacije u *FGFR2*, *FGFR3* i *DDR2* i fuzije *FGFR1-BAG4* odnosno *FGFR3-TACC3* genima potencijalni terapijski ciljevi kod SCC.

FGFR kinaze su nakon ovih spoznaja postali najveći i najbolje istražen terapijski cilj kod SCC. Pretkliničke studije pokazale su da unutar FGFR1 pozitivne kulture stanica SCC postoje podgrupe vrlo osjetljive na inaktivaciju FGFR1 signalizacije (77,78). Isto tako postoje mišji ksenograft modeli na kojima je pokazano da FGFR1 deaktivacija smanjuje veličinu tumora (79). Nažalost, ovi rezultati nisu ponovljeni u kliničkim istraživanjima te je utvrđeno da samo manjina bolesnika sa *FGFR1* amplifikacijom odgovara na terapiju FGFR inhibitorima kinaze (80,81).

Neki od postojećih registriranih lijekova opisanih u odlomku o ciljanom liječenju NSCLC adenokarcinoma pluća primjenjivani su i kod pacijenata sa SCC. BR-21 studija treće faze uključila je bolesnike sa svim histološkim podtipovima NSCLC, uključujući SCC. Analizirao se učinak erlotiniba naspram placeba kao terapije druge, odnosno treće linije kod 731 bolesnika. Erlotinib je imao jednak, iako slab učinak na preživljenje kod bolesnika oboljelih od SCC i kod bolesnika oboljelih od adenokarcinoma u usporedbi sa placeboom (PFS 2.2 naspram 1.8 mjeseci, OS 6.7 naspram 4.7 mjeseci) (82).

Nakon rezultata REVEL studije koja je uključila 1253 bolesnika randomizirana u dvije skupine – skupinu koja je primila docetaksel i ramacicumab te docetaksel i placebo kao terapiju druge linije, FDA je odobrila ramacicumab, monoklonsko protutijelo VEGFR2 u kombinaciji sa docetakselom u bolesnika sa uznapredovalim NSCLC koji su progredirali nakon primarne kemoterapije bazirane na platini bez obzira na histološku sliku tumora (83).

Moramo spomenuti terapije koje unatoč učinkovitosti pri liječenju adenokarcinoma pluća pokazuju štetne učinke ili vrlo slab terapijski odgovor pri primjeni kod SCC. Inhibitor angiogeneze bevacizumab uzrokuje hemoptizu i moguća fatalna krvarenja kod bolesnika sa SCC, dok je pemetreksed, najbolji kemoterapeutik kod adenokarcinoma, slabo učinkovit kod bolesnika oboljelih od SCC (84).

Potrebno je spomenuti još dvije studije koje su pokazale povoljne rezultate kod primjene ciljane terapije u bolesnika oboljelih od SCC. SQUIRE studija treće faze uključivala je 1093 bolesnika oboljelih od uznapredovalog SCC randomiziranih u dvije skupine. Jedna skupina primila je gemcitabin i cisplatinu, dok je druga uz gemcitabin i cisplatinu primila i necitumumab – monoklonsko EGFR protutijelo. Unatoč tome što smo spomenuli da su EGFR mutacije iznimno rijetke kod SCC, većina ima pojačanu ekspresiju divljeg tipa EGFR, a dio EGFR amplifikaciju. Rezultati studije su obećavajući – OS 11.5 naspram 9.9 mjeseci, HR 0.84 (0.74-0.96) u korist skupine liječene necitumumabom. Nažalost, kod te skupine je zabilježen i veći broj ozbiljnih nuspojava (85).

Lux lung 8 studija treće faze uključila je 795 bolesnika oboljelih od uznapredovalog SCC čija je bolest relapsirala nakon prve linije konvencionalne kemoterapije. Randomizirani su u dvije skupine – skupinu koja je primala erlotinib i skupinu koja je primala afatinib. PFS bio je 2.4 naspram 1.9 mjeseci. RR bio je sličan, 4.8% naspram 3.0%, ali je DCR (disease control rate; stupanj kontrole bolesti) bio 45.7% kod bolesnika liječenih afatinibom u usporedbi sa 36.8% kod bolesnika koji su primili erlotinib (86). Ove rezultate bi mogla objasniti činjenica da je afatinib neselektivni ireverzibilni inhibitor EGFR receptora koji inhibira i divlji tip EGFR, prisutan kod SCC. Iako je mala razlika između skupina, ovi rezultati bi mogli ukazivati na moguće terapijske ciljeve kod SCC u budućnosti.

Lung-MAP projekt (Lung master Protocol) sastoji se od više studija druge i treće faze koja uključuje bolesnike oboljele od uznapredovalog SCC. Karcinomi su genotipizirani platformom NGS (next generation sequencing, Foundation Medicine). Nakon genotipizacije bolesnici su raspoređeni u odgovarajuće studije. Osnovne klase lijekova koje se ispituju u Lung- MAP projektu su PI3K, FGFR, CDK 4/6, HGF i PD-L1 inhibitori. Ukoliko se ovakva strategija pokaže uspješnom, ona bi mogla revolucionarizirati način na koji ispituju lijekove koji se koriste u ciljanoj terapiji karcinoma te znatno ubrzati proces odobravanja novih ciljanih lijekova kako za SCC, tako i za druge tipove karcinoma pluća (87).

## Karcinom pluća malih stanica

Karcinom pluća malih stanica (SCLC; small cell lung cancer) najzloćudniji je histološki tip karcinoma pluća. Radi se o neuroendokrinom tumoru koji čini oko 15% svih karcinoma pluća, visokog je proliferativnog indeksa i izrazite sklonosti ranom metastaziranju (88,89). Unatoč uložnim ogromnim naporima u istraživanju i liječenju ovog tumora, u proteklih 30 godina nije došlo do značajnijeg napretka u terapiji i prognozi bolesnika oboljelih od SCLC. Slično kao i kod SCC postoji velika povezanost pojave SCLC i pušenja te kao posljedica duhanske karcinogeneze postoji velik broj različitih mutacija u ovim tumorima (89). Tek su nedavno učinjene opsežnije genetske analize SCLC. Nađena je visoka učestalost mutacija tumorsupresor gena *TP53*, *RBI* i amplifikacije *MYC* gena i velik broj promjena PI3K/AKT/mTOR signalnog puta. Vrijedi spomenuti i promjene u genima koje kodiraju tirozin kinazne receptore, poglavito FGFR1. Na žalost, dobro istražene mutacije *EGFR* i *KRAS* gena su rijetke u SCLC (90-92).

Brojna istraživanja su se bavila mogućim terapijskim ciljevima SCLC, međutim bez ohrabrujućih rezultata. Klinička studija druge faze dokazala je da primjena EGFR TKI gefitiniba kod bolesnika sa SCLC nema učinka unatoč pojedinim prikazima slučajeva koji su sugerirali suprotno. Kasnije se pokazalo da su prikazani bolesnici imali deleciju egzona 19 *EGFR*, vrlo rijetku pojavu kod SCLC, te su zato imali odgovor na terapiju (93,94). Mutacije *c-KIT*, iako relativno česte kod SCLC (95), isto tako nisu pokazale odgovor na terapiju imatinibom (TKI koji se koristi za terapiju gastrointestinalnih stromalnih tumora sa *c-KIT* mutacijom) (97-99). Isto tako, unatoč visokoj ekspresiji IGF1 receptora kod SCLC, kliničke studije, koje su ispitivale učinak monoklonskog anti IGF protutijela ciksutumumaba kod bolesnika oboljelih od SCLC, nisu pokazale povoljan učinak takvog liječenja u odnosu na standardnu kemoterapiju prema smjericama (100,101).

Budući da je SCLC dobro vaskulariziran tumor, pokrenuta su klinička ispitivanja koja su istraživala učinak inhibitora angiogeneze u liječenju SCLC. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ispitala je dodatak bevacizumaba standardnoj kemoterapiji prve linije koju čine etopozid i cisplatina. RR bio je 63.5%, medijan PFS 4.7 mjeseci, a medijan OS 10.9 mjeseci (102). Na žalost, u randomiziranoj usporedbi terapija prve linije etopozidom i

cisplatinom te terapije bevacizumabom, etopozidom i cisplatinom nije dokazan povoljan učinak dodatka bevacizumaba (103).

Sorafenib je inhibitor nekoliko različitih tirozin kinaza poput VEGFR, PDGFR i Raf porodice kinaza. Kliničko ispitivanje druge faze koje je vodila Southwest Oncology Group ispitala je sorafenib kao terapiju druge linije u bolesnika oboljelih od SCLC koji su progredirali nakon kemoterapije bazirane na platini. Medijan PFS bio je 2 mjeseca dok je medijan OS bio 6.7 mjeseci odnosno 5.3 mjeseci kod grupe neosjetljive na kemoterapiju platinom. Zbog razočaravajućih rezultata primjena sorafeniba kao samostalne terapije kod bolesnika oboljelih od SCLC nije preporučljiva (104).

Pozitivne rezultate pokazala je studija druge faze koja je istražila terapiju irinotekanom i karboplatinom te sunitinibom (inhibitor različitih tirozin kinaza sličan sorafenibu) kao terapijom održavanja. Medijan TTP (time to progression; vrijeme do progresije) bio je 7.6 mjeseci, a 54% bolesnika preživjelo je godinu dana. Zbog niske učestalosti toksičnosti gradusa 3 i 4 ovaj način liječenja uznapredovalog SCLC je obećavajući (105).

Trenutačno postoji nekoliko obećavajućih terapijskih ciljeva koji bi se mogli iskoristiti za liječenje SCLC u budućnosti. Promjene u PI3K/AKT/mTOR signalnom putu postale su glavni terapijski prioritet (92). Unatoč tome što su rezultati primjene mTORC1 inhibitora everolimusa (106) i temsirolimusa (107) u studijama faze 2 loši, navedene studije učinjene su na neselektiranoj skupini bolesnika. Potrebna je bolja selekcija bolesnika sa određenim mutacijama kako bi se utvrdio učinak inhibicije ovog signalnog puta. Isto tako dodatak PI3K inhibitora mogao bi poboljšati odgovor bolesnika na mTOR inhibitore (108).

Potrebno je još mnogo istraživanja i otkriće pravih pogonskih mutacija u SCLC kako bi se mogli razviti efikasni ciljani lijekovi za liječenje bolesnika oboljelih od SCLC.

## Zaključak

Otkriće pogonskih mutacija te razvoj i primjena ciljane terapije karcinoma pluća bitno su utjecali na klasifikaciju, dijagnostiku i prognozu bolesnika oboljelih od ove izrazito zloćudne bolesti. Podjela temeljena samo na histološkoj slici polako postaje stvar prošlosti, na njeno mjesto dolazi podjela temeljena na molekularnim karakteristikama pojedinih karcinoma, jer molekularne karakteristike zauzimaju sve važnije mjesto u terapiji ove bolesti. Rutinska kemoterapija više nije standard liječenja za bolesnike sa dobro istraženim *EGFR* mutacijama i promjenama u *ALK* genu, već je bolesnicima sa *ALK* odnosno *EGFR* pozitivnim tumorima produljen životni vijek i znatno poboljšana kvaliteta života primjenom ciljanih lijekova. Na žalost, bolesnici sa ovim mutacijama još uvijek čine manjinu bolesnika oboljelih od raka pluća. Rak pluća pločastih stanica te sitnostanični karcinom i dalje se liječe konvencionalnom terapijom citostaticima te je prepoznata velika potreba za molekularnim istraživanjima i razvojem ciljanih lijekova, što pokazuje sve veći broj istraživanja koja se bave tom problematikom, poput Lung Map projekta u slučaju karcinoma pločastih stanica. Izazove za budućnost predstavlja i borba protiv razvoja rezistencije na ciljanu terapiju te primjena ciljane terapije u ranijim stadijima bolesti, čime se bave projekti poput *ALCHEMIST* studije. Boljim poznavanjem genetike i biologije zloćudnih novotvorina u čovjeka te nastavkom istraživanja temeljenim na dosadašnjim spoznajama, čiji mali dio je iznesen u ovom preglednom radu, ovi izazovi bi mogli biti riješeni kroz iduća desetljeća, što bi konačno dovelo do održive, trajne i isplative dugoročne ciljane terapije bolesnika oboljelih od karcinoma pluća.



## Zahvale

Srdačno se zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Marku Jakopoviću na razumijevanju, strpljenju i pruženoj stručnoj podršci pri izradi ovog diplomskog rada.

## Literatura

- 1.) Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013\\_final.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf). Datum pristupa: 5/2016.
- 2.) Cancer facts & figures 2014. Atlanta (GA): American Cancer Society. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Datum pristupa: 5/2016
- 3.) Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin. Chest Med.* 2011; 32: 669-92.
- 4.) Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy: promises and perils. *EMBO Mol Med* 2011;3:623-36.
- 5.) Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, Ia Soto N, Siau J. Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does chemotherapy make a difference?. *Cancer.* 1989;63:1271-8.
- 6.) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2002;346:92-8.
- 7.) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS. 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.
- 8.) Weinstein IB. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science.* 2002;297:63-4.
- 9.) Morgensztern D, Campo MJ, Dahlberg SE, Doebele RC, Garon E, Gerber DE, Goldberg SB, Hammerman PS, Heist RS, Hensing T, Horn L. Molecularly Targeted Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer Annual Update 2014. *J Thorac Oncol* 201;10:S1-63.
- 10.) Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara PN, Hirsch FR. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2015;21:2236-43.
- 11.) Umemura S, Tsuchihara K, Goto K. Genomic profiling of small-cell lung cancer: the era of targeted therapies. *Jpn J Clin Oncol* 2015:hyv017.

- 12.) Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-500.
- 13.) Mano H. Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4–ALK fusion genes in lung cancer. *Cancer science*. 2008;99:2349-55.
- 14.) Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non–small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol*. 2005;23:2513-20.
- 15.) Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Eng J Med*. 2009;361:958-67.
- 16.) Bronte G, Rolfo C, Giovannetti E, Cicero G, Pauwels P, Passiglia F, Castiglia M, Rizzo S, Vullo FL, Fiorentino E, Van Meerbeeck J. Are erlotinib and gefitinib interchangeable, opposite or complementary for non-small cell lung cancer treatment? Biological, pharmacological and clinical aspects. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89:300-13.
- 17.) Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007 Mar 1;7(3):169-81.
- 18.) Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, Maemondo M, Kimura Y, Morikawa N, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non–small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol*. 2006;24:3340-6.
- 19.) Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, Sukoh N, Harada M, Yokouchi H, Ishida T, Ogura S, Kojima T, Okamoto Y, Fujita Y. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer*. 2006;95:998-1004.
- 20.) Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, Joshi VA, McCollum D, Evans TL, Muzikansky A, Kuhlmann GL. First-line gefitinib in patients with advanced non–small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26:2442-9.

- 21.) Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, Liao M, Chen YM, Kuo HP, Negoro S, Lam KC. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol.* 2011;6:1872-80.
- 22.) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
- 23.) Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, Schiller J, Johnson DH. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1416-23.
- 24.) Ciuleanu T, Tsai CM, Tsao CJ, Milanowski J, Amoroso D, Heo DS, Groen HJ, Szczesna A, Chung CY, Chao TY, Middleton G. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;82:276-81.
- 25.) Thomas M, Fischer J, Andreas S, Kortsik C, Grah C, Serke M, von Eidf M, Witt C, Kollmeier J, Müller E, Schenk M. Erlotinib and bevacizumab versus cisplatin, gemcitabine and bevacizumab in unselected nonsquamous nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2015;46:219-29.
- 26.) Zappa F, Droegge C, Betticher D, von Moos R, Bubendorf L, Ochsenbein A, Gautschi O, Leibundgut EO, Froesch P, Stahel R, Hess T. Bevacizumab and erlotinib (BE) first-line therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC)(stage IIIB/IV) followed by platinum-based chemotherapy (CT) at disease progression: a multicenter phase II trial (SAKK 19/05). *Lung cancer.* 2012;78:239-44.
- 27.) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34.

- 28.) Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22.
- 29.) Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007;72:152-9.
- 30.) Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer.* 2012;78:8-15.
- 31.) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ i sur., ur. *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- 32.) Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H. 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.
- 33.) Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cosper AK, Akhavanfard S. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3:75ra26-.
- 34.) Helena AY, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240-7.
- 35.) Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Driscoll DR, Fidias P, Lynch TJ, Rabindran SK. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:7665-70.
- 36.) Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, Miller VA, Wong KK, Gitlitz B, Eaton K, Zacharchuk C, Freyman A, Powell C, Ananthkrishnan R. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: Results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3076-83.

- 37.) Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, Zhou C, Su WC, Wang M, Sun Y, Heo DS. 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.
- 38.) Reckamp KL, Giaccone G, Camidge DR, Gadgeel SM, Khuri FR, Engelman JA, Koczywas M, Rajan A, Campbell AK, Gernhardt D, Ruiz-Garcia A. A phase 2 trial of dacomitinib (PF-00299804), an oral, irreversible pan-HER (human epidermal growth factor receptor) inhibitor, in patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of prior chemotherapy and erlotinib. *Cancer.* 2014;120:1145-54.
- 39.) Sequist LV, Soria JC, Gadgeel SM, Wakelee HA, Camidge DR, Varga A, Solomon BJ, Papadimitrakopoulou V, Jaw-Tsai SS, Caunt L, Kaur P. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl.;abstr8010):5s
- 40.) Janne PA, Ramalingam SS, Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Kim SW, Planchard D, Ohe Y, Felip E, Watkins C, Cantarini M. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl.;abstr8009):5s
- 41.) Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, Azzoli CG, Janne PA, Govindan R, Evans TL, Costa DB, Rosovsky RP, Wakelee HA, Heist RS. SELECT: A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected early-stage EGFR mutation-positive NSCLC. *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl.;abstr7514)
- 42.) Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crino L, Tsai CM, Kim JH, Cho EK, Szczesna A, Burghuber O. A randomized, double-blind phase 3 trial of adjuvant erlotinib (E) versus placebo (P) following complete tumor resection with or without adjuvant chemotherapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR positive (IHC/FISH) non-small cell lung cancer (NSCLC): RADIANT results. *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl.;abstr 7501)
- 43.) Govindan R, Mandrekar SJ, Gerber DE, Oxnard GR, Dahlberg SE, Chaft J, Malik S, Mooney M, Abrams JS, Janne PA, Gandara DR. ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21:5439-44.

- 44.) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara SI, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-6.
- 45.) Kim HR, Shim HS, Chung JH, Lee YJ, Hong YK, Rha SY, Kim SH, Ha SJ, Kim SK, Chung KY, Soo R. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*. 2012;118:729-39.
- 46.) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8:823-59.
- 47.) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-703.
- 48.) XALKORI (package insert). Pfizer Inc. New York, NY, 2013.
- 49.) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Medicine*. 2013;368:2385-94.
- 50.) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, Kondo KL, Linderman DJ, Heasley LE, Franklin WA, Varella-Garcia M. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non–small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1472-82.
- 51.) Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, Oikawa N, Tsukuda T, Ishii N, Aoki Y. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell*. 2011;19:679-90.
- 52.) Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-8.

- 53.) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-97.
- 54.) Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-70.
- 55.) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71.
- 56.) Davare MA, Saborowski A, Eide CA, Tognon C, Smith RL, Elferich J, Agarwal A, Tyner JW, Shinde UP, Lowe SW, Druker BJ. Foretinib is a potent inhibitor of oncogenic ROS1 fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:19519-24.
- 57.) Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, Ladanyi M, Riely GJ. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:2046-51.
- 58.) Brustugun OT, Khattak AM, Trømborg AK, Beigi M, Beiske K, Lund-Iversen M, Helland Å. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;84:36-8.
- 59.) Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, Rudin CM, Barlesi F, Quoix EA, Souquet PJ, Socinski MA, Switzky J, Ma B, Goodman VL. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. (Abstract) *J Clin Oncol* 2013; ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition);31:8009
- 60.) Kranenburg O. The KRAS oncogene: past, present, and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2005;1756:81-2.
- 61.) Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, Franke FA, Grinsted L, Zazulina V, Smith P, Smith I. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:38-47.



- 62.) Mazières J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, Besse B, Blons H, Mansuet-Lupo A, Urban T, Moro-Sibilot D. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013;31:1997-2003.
- 63.) Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, Shigematsu H, Kuwano H, Yatabe Y, Mitsudomi T. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*. 2011;74:139-44.
- 64.) Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, Padera RF, Shapiro GI, Baum A, Himmelsbach F, Rettig WJ. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008;27:4702-11.
- 65.) Perera SA, Li D, Shimamura T, Raso MG, Ji H, Chen L, Borgman CL, Zaghlul S, Brandstetter KA, Kubo S, Takahashi M. HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:474-9.
- 66.) Kris MG, Mok T, Ou SH, Martins R, Kim DW, Goldberg Z, Zhang H, Taylor I, Letrent SP, Janne PA. First-line dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for patients with EGFR-mutant lung cancers. *Ann Oncol* 2012;23:ix401-ix402.
- 67.) Sadiq AA, Geynisman DM, Salgia R. Inhibition of MET receptor tyrosine kinase and its ligand hepatocyte growth factor. *J Thorac Oncol*. 2011;6:S1810-1.
- 68.) Furge KA, Zhang YW, Vande Woude GF. Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Oncogene*. 2000;19.
- 69.) Ma PC, Jagadeeswaran R, Jagadeesh S, Tretiakova MS, Nallasura V, Fox EA, Hansen M, Schaefer E, Naoki K, Lader A, Richards W. Functional expression and mutations of c-Met and its therapeutic inhibition with SU11274 and small interfering RNA in non-small cell lung cancer. *Cancer research*. 2005;65:1479-88.
- 70.) Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, Chitale D, Motoi N, Szoke J, Broderick S, Balak M. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec;104:20932-7.

- 71.) Tang Z, Du R, Jiang S, Wu C, Barkauskas DS, Richey J, Molter J, Lam M, Flask C, Gerson S, Dowlati A. Dual MET–EGFR combinatorial inhibition against T790M-EGFR-mediated erlotinib-resistant lung cancer. *Br J Cancer*. 2008;99:911-22.
- 72.) Stabile LP, Rothstein ME, Keohavong P, Lenzner D, Land SR, Gaither-Davis AL, Kim KJ, Kaminski N, Siegfried JM. Targeting of both the c-Met and EGFR pathways results in additive inhibition of lung tumorigenesis in transgenic mice. *Cancers*. 2010;2:2153-70.
- 73.) Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau R, Daniel DB, Goldschmidt JH, Blumenschein GR, Krzakowski MJ, Robinet G, Clement-Duchene C, Barlesi F, Govindan R. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMAB or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 29; 2011 (suppl; abstr 7505)
- 74.) Thun MJ, Lally CA, Calle EE, Heath CW, Flannery JT, Flanders WD. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1580-6.
- 75.) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489:519-25.
- 76.) Project TC, NGM NG. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5:209ra153.
- 77.) Weiss J, Sos ML, Seidel D, Peifer M, Zander T, Heuckmann JM, Ullrich RT, Menon R, Maier S, Soltermann A, Moch H. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2:62ra93-.
- 78.) Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, Mermel C, Cho J, Sharifnia T, Chande A, Tanaka KE, Stransky N, Greulich H, Gray NS. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PloS one*. 2011;6:e20351.
- 79.) Zhang J, Zhang L, Su X, Li M, Xie L, Malchers F, Fan S, Yin X, Xu Y, Liu K, Dong Z. Translating the therapeutic potential of AZD4547 in FGFR1-amplified non–small cell lung cancer through the use of patient-derived tumor xenograft models. *Clin Cancer Res*. 2012;18:6658-67.

- 80.) Bahleda R, Dienstmann R, Adamo B, Gazzah A, Infante JR, Zhong B, Platero SJ, Smit H, Perera T, Stuyckens K, Bussolari J. Phase 1 study of JNJ-42756493, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl;abstr 2501)
- 81.) Nogova L, Sequist LV, Cassier PA, Hidalgo M, Delord JP, Schuler MH, Lim WT, Camidge DR, Buettner R, Heukamp LC, Gardizi M. Targeting FGFR1-amplified lung squamous cell carcinoma with the selective pan-FGFR inhibitor BGJ398. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl;abstr 8034)
- 82.) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-32.
- 83.) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:665-73.
- 84.) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50.
- 85.) Soria JC, Marabelle A, Brahmer JR, Gettinger S. Immune checkpoint modulation for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2256-62.
- 86.) Thatcher N, Hirsch FR, Szczesna A, Ciuleanu TE, Szafranski W, Dediu M, Ramlau R, Galiulin R, Balint B, Losonczy G, Kazarnowicz A. A randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin (GC) chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8/LY3012211) versus GC alone in the first-line treatment of patients (pts) with stage IV squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl;abstr 8008^)

- 87.) Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, Redman MW, LeBlanc M, Mack PC, Schwartz LH, Vokes E, Ramalingam SS, Bradley JD, Sparks D. Lung Master Protocol (Lung-MAP)—a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1514-24.
- 88.) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012.* CA: Cancer J Clin. 2012;62:10-29.
- 89.) William WN, Glisson BS. Novel strategies for the treatment of small-cell lung carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:611-9.
- 90.) Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, Plenker D, Leenders F, Sun R, Zander T, Menon R. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44:1104-10.
- 91.) Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS, Bergbower EA, Guan Y, Shin J, Guillory J, Rivers CS. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44:1111-6.
- 92.) Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, Tada S, Ishii G, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Matsumoto S, Takahashi A, Morise M. Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1324-31.
- 93.) Moore AM, Einhorn LH, Estes D, Govindan R, Axelson J, Vinson J, Breen TE, Yu M, Hanna NH. Gefitinib in patients with chemo-sensitive and chemo-refractory relapsed small cell cancers: a Hoosier Oncology Group phase II trial. *Lung Cancer.* 2006;52:93-7.
- 94.) Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:1028-9.
- 95.) Lu HY, Zhang G, Cheng QY, Chen B, Cai JF, Wang XJ, Zhang YP, Wang Z, Lu ZY, Xie FJ, Mao WM. Expression and mutation of the c-kit gene and correlation with prognosis of small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2012;4:89-93.
- 96.) Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, Cavaliere D, Avenia N, Verdecchia GM, Giustozzi G, Noya G, Sciannameo F. Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review. *Tumori.* 2010;96:392-9.

- 97.) Johnson BE, Fischer T, Fischer B, Dunlop D, Rischin D, Silberman S, Kowalski MO, Sayles D, Dimitrijevic S, Fletcher C, Hornick J. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5880-7.
- 98.) Krug LM, Crapanzano JP, Azzoli CG, Miller VA, Rizvi N, Gomez J, Kris MG, Pizzo B, Tyson L, Dunne M, Heelan RT. Imatinib mesylate lacks activity in small cell lung carcinoma expressing c-kit protein. *Cancer.* 2005;103:2128-31.
- 99.) Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, Aubry MC, Langdon RM, Morton RF, Schild SE, Jett JR, Adjei AA. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. *Ann Oncol.* 2005;16:1811-6.
- 100.) Belani CP, Dahlberg SE, Rudin CM, Fleisher M, Chen HX, Takebe N, Ramalingam SS, Schiller JH. Three-arm randomized phase II study of cisplatin and etoposide (CE) versus CE with either vismodegib (V) or cixutumumab (Cx) for patients with extensive stage-small cell lung cancer (ES-SCLC)(ECOG 1508). *J Clin Oncol* 2013;31:abstract 7508
- 101.) Glisson B, Kazarnowicz A, Nackaerts K, Orlov S, Ramlau R, Besse B, Cobo Dols M, Menon H, Paz-Ares Rodriguez L, Zhang Y, Zhu M. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2 study of ganitumab or rilotumumab with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2013;8:S220 abstract O21.05.
- 102.) Horn L, Dahlberg SE, Sandler AB, Dowlati A, Moore DF, Murren JR, Schiller JH. Phase II study of cisplatin plus etoposide and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3501. *J Clin Oncol.* 2009;27:6006-11.
- 103.) Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, Fang L, Adiguzel I, Huang JE, Karlin DA, Faoro L, Scappaticci FA, Socinski MA. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2215-22.

- 104.) Gitlitz BJ, Glisson BS, Moon J, Reimers H, Gandara DR. Sorafenib in patients with platinum (plat) treated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC): a SWOG (S0435) phase II trial. *J Thorac Oncol* 2010;5:1835-40
- 105.) Spigel DR, Greco FA, Rubin MS, Shipley D, Thompson DS, Lubiner ET, Eakle JF, Quinn R, Burris HA, Hainsworth JD. Phase II study of maintenance sunitinib following irinotecan and carboplatin as first-line treatment for patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;77:359-64.
- 106.) Tarhini A, Kotsakis A, Gooding W, Shuai Y, Petro D, Friedland D, Belani CP, Dacic S, Argiris A. Phase II study of everolimus (RAD001) in previously treated small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:5900-7.
- 107.) Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M, Cohen RB, Lee MW, Schiller JH, Johnson DH. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol*. 2007;2:1036-41.
- 108.) Gadgeel SM, Wozniak A. Preclinical rationale for PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors as therapy for epidermal growth factor receptor inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;14:322-32.

## Životopis

### **Goran Glodić. Student šeste (6.) godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.**

Rođen u Zagrebu, 1. rujna 1991. Nakon Osnovne škole Silvije Strahimir Kranjčević u Zagrebu (1998.-2006.) i Glazbene škole Pavla Markovca, Zagreb (1998.-2006.) završio sam Klasičnu gimnaziju u Zagrebu (2006.-2010.). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2010. godine (trenutno ostvareno ECTS bodova 346.5; Prosjek ocjena 4.71). Tijekom studija bio sam demonstrator na katedri za Anatomiju (2011./2012.) te demonstrator na katedri za Kliničku propedeutiku (2014./2015.). Dobitnik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta 5. godine medicine (2015.) i posebne Rektorove nagrade za organizaciju "Ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku" (2015.). Od 2012. godine do danas, aktivni sam član Europske studentske medicinske asocijacije Zagreb (EMSA Zagreb) te Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora (SSHLZ). U sklopu aktivnosti navedenih udruga, bio sam član Organizacijskog odbora ZIMS-a („Zagreb International Medical Summit“) 2014.,2015. te član Organizacijskog odbora „Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine“ 2014.,2015., 2016. Kao aktivni sudionik sudjelovao sam na NeuRI 2014 (studentskom kongresu neuroznanosti u Rijeci) te na prvom SaMED-u (International Medical Students' Congress Sarajevo), 2015. godine.