

Zasadność kontynuacji leczenia celowanego po progresji jest wątpliwa

Sergiusz Nawrocki

Kontynuacja leczenia pomimo progresji wydaje się na pierwszy rzut oka uzasadniona w przypadku leków celowanych, ukierunkowanych na ścieżki molekularne, od których guz nowotworowy jest uzależniony (*oncogene addiction*). Ilustracją tego zjawiska jest glivec i przewlekła białaczka szpikowa lub GIST, jednak w przypadku pospolitych nowotworów litych, takich jak np. rak płuca, rak trzustki czy rak piersi, heterogenność molekularna subpopulacji komórek nowotworowych sprawia, że kontynuacja leczenia po progresji może — zamiast hamować — przyspieszać progresję choroby. Klinicznym dowodem na to są ostatnio prezentowane na konferencji wyniki badania IMPRESS w niedrobnokomórkowym raku płuca, gdzie kontynuacja leczenia inhibitorem kinazy z chemioterapią po progresji powoduje jej przyspieszenie i skrócenie przeżycia chorych. Eksperymentalne wytłumaczenie tego zjawiska przynosi praca z vemurafenibem i czerniakiem w modelu mysim, w którym kontynuowanie leczenia prowadzi do przyspieszenia progresji, a przerwa w leczeniu (*drug holiday*) — do jej zahamowania. Zastosowanie kontynuacji leczenia po progresji w przypadku raka jelita grubego i bevacyzumabu przedłuża czas do progresji (efekt jest znamieny statystycznie, ale klinicznie minimalny), co zmusza do refleksji nad badaniami klinicznymi, w których aby udowodnić niewielki zysk kliniczny, angażuje się tysiące chorych.

Continuation of targeted therapy after disease progression

Continuation despite the progression seems at first glance justified in the case of targeted drugs aimed at molecular pathways on which the tumour is dependent (*oncogene addiction*). Glivec and chronic myeloid leukemia and GIST is an illustration of this phenomenon, but in the case of common solid tumours such as lung cancer, pancreatic cancer, breast cancer, molecular heterogeneity of the tumour cell subpopulations makes further treatment after progression risky. It may actually not inhibit, but accelerate the disease. Clinical proof of this are recently presented results of the IMPRESS study in NSCLC, where continued treatment with kinase inhibitor and chemotherapy after progression caused shortened overall survival. Experimental explanation of this phenomenon makes relevant the work involving vemurafenib and melanoma in the mouse model, in which continued treatment leads to accelerated progression and, on the contrary, a pause in treatment (*drug holiday*) caused inhibition of tumour growth. The use of continued treatment after progression in colon cancer with bevacizumab was associated with extended time to progression (the effect is statistically significant but clinically minimal), which forces us to reflect on clinical trials, in which a small clinical benefit is obtained but engages thousands of patients.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2015; 65, 5: 424–427

Słowa kluczowe: leczenie po progresji, leki celowane molekularnie, przerwa w leczeniu

Key words: treatment beyond progression, drug addiction, drug holiday

Aby rozważyć leczenie pomimo progresji, konieczne są do spełnienia dwa warunki. Po pierwsze, w danej chorobie musi zachodzić zjawisko uzależnienia od onkogenu (*on-*

cogene addiction) i jednocześnie mutacja dotycząca tego onkogenu musi być odpowiedzialna za niepołączoną proliferację komórek nowotworu (*driver mutation*), co można

porównać do sytuacji w autobusie, gdzie mutacja aktywująca dotyczy kierowcy, a nie któregoś z wielu pasażerów. Lek, którego kontynuowanie pomimo progresji rozważamy, winien hamować efekt aktywacji takiego onkogenu. Drugim koniecznym warunkiem zastosowania leczenia po progresji jest istnienie dowodów klinicznych w postaci wyników badań III fazy lub metaanaliz, że takie postępowanie przynosi korzyść chorym.

Pojęcie uzależnienia od onkogenu jest stosunkowo nowe, wprowadził je Bernard Weinstein w roku 2000 na podstawie roli onkogenu *myc* w badaniach *in vitro* i na modelu mysim. W klinice ten fenomen wykorzystano w przypadku glivecu (imatinib mesilate) i był to niebywały sukces w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, a później GIST. Należy jednak zauważyć, że przewlekła białaczka z chromosomem Filadelfia to bardzo prymitywny, prosty w znaczeniu molekularnym nowotwór, posiadający dwie mutacje typu *driver*, w tym jedną spełniającą warunek uzależnienia od onkogenu, podczas gdy nowotwory lite są innymi chorobami, o nieporównywalnie większej heterogenności i ilości mutacji. Sukces glivecu spowodował, że w sposób bezkrytyczny testujemy leki celowane na jeden gen/białko w heterogennych nowotworach takich jak rak płuca, rak trzustki, glejak złośliwy; nieco mniej heterogenny jest rak piersi z nadekspresją HER2, ale to jest raczej wyjątek od reguły.

Prostota teorii polega na tym, że zjawisko *oncogene addiction* jest swoistą piętą achillesową nowotworu, i lek celowany zdaje się gwarantować wówczas pełen sukces. Tymczasem w przypadku heterogennych molekularnie nowotworów prawda jest taka, że po entuzjastycznych wynikach we wcześniejszych fazach badań klinicznych większość leków celowanych przepada w III fazie badań. Listę tych nowotworów i leków, w których spełniony jest warunek uzależnienia od onkogenu, oraz badań, które doprowadziły do rejestracji leków celowanych, przedstawia tabela 1.

W górze tabeli znajduje się glivec, który jest prekursorem w leczeniu celowanym. Kolejne przykłady to rak piersi z nad-

ekspresją HER-2, niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją EGFR, czerniak z mutacją BRAF, rak płuca z mutacją ALK, i rak piersi z mutacją BRCA. W przypadku raka piersi i kontynuacji leczenia trastuzumabem (badania von Minckwitz) kluczowa wydaje się przerwa po progresji. Leku nie powinno się kontynuować zbyt długo, aby tym samym dać szansę na odbudowanie subpopulacji komórek uzależnionych od onkogenu. W przypadku inhibitorów kinaz w raku płuca z mutacją EGFR po badaniach II fazy wydawało się, że wyjściem w tej sytuacji jest kontynuacja leczenia po progresji, jednak ostatnio prezentowane przez Tony'ego Moka wyniki badania III fazy — IMPRESS — wskazują jednoznacznie na nieskuteczność tego leczenia. Poczyniono też kilka istotnych obserwacji dotyczących leczenia vemurafenibem pacjentów chorych na czerniaka. Tu odpowiedź na leczenie jest często spektakularna, ale niestety, zawsze przemijająca, a kontynuowanie leczenia prowadzi często do przyspieszenia progresji. Wszyscy, którzy leczyli chorych na czerniaka, wiedzą, że po początkowej regresji istnieje pokusa kontynuowania leczenia pomimo progresji, ale tak naprawdę wtedy przyspieszamy postęp choroby.

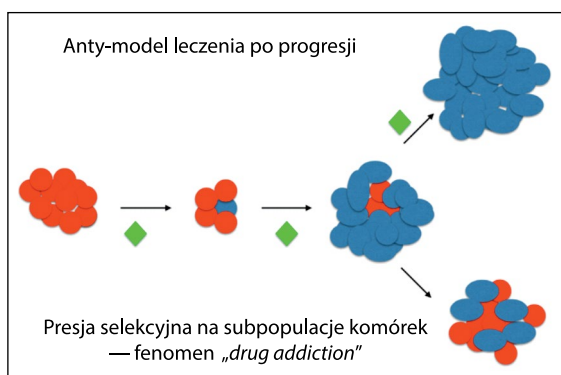
Są jeszcze w tabeli leki (inhibitory PARP), których działanie jest oparte na nieco innym niż tylko *“oncogene addiction”* mechanizmie — tzw. *synthetic lethality*.

Dlaczego leczenie oparte na hamowaniu jednej, nawet kluczowej dla wzrostu nowotworu ścieżki sygnałowej jest zwykle nieskuteczne w guzach litych takich jak raki. Zjawisko oporności na leczenie jest typowe dla heterogennego nowotworu, jakim jest, np. rak trzustki, a także dla wielu innych pospolitych nowotworów, m. in. takich jak np. rak płuca, piersi (bez nadekspresji HER2). Na początku transformacji nowotworu występuje kilka kluczowych mutacji typu *driver mutations*, od 4 do 5. Mutacje te są opisane i skatalogowane w bazie COSMIC. W guzach litych jest ich najczęściej od 5 do 7, w hematologicznych — mniej, np. 2–3. W przypadku uzależnienia od onkogenu mamy do czynienia z dominującą proliferacją jednego z subklonów komórek nowotworowych. Tymczasem w guzie, w przerzutach, mamy także inne subklony, które są niewidzialne klinicznie. Zastosowanie leku celowanego, skierowanego przeciwko dominującej populacji komórek, pozwala zaobserwować regresję guza, a następnie progresję, która najczęściej jest proliferacją tych niedominujących poprzednio subpopulacji komórek nowotworowych. Tak jest w przypadku progresji w przebiegu leczenia lekami, których celem są komórki nowotworowe, nie mówiąc o mechanizmach progresji w przypadku hamowania angiogenezy czy immunoterapii.

Sam model uzależnienia od onkogenu jest bardzo atrakcyjny intelektualnie. Badanie Oxnarda w niedrobnokomórkowym raku płuca wykazało, że u większości pacjentów z mutacją leczonych inhibitorami kinazy — po obserwowanej najpierw dość spektakularnej odpowiedzi na leczenie — po pewnym czasie następowała progresja. W sytuacji

Tabela 1. Terapie celowane w nowotworach „uzależnionych od onkogenu”

Lek	Cel molekularny	Rodzaj nowotworu
Imatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML, GIST
Trastuzumab	HER2	rak piersi
Erlotinib	EGFR	niedrobnokomórkowy rak płuca
Gefitinib	EGFR	niedrobnokomórkowy rak płuca
Vemurafenib	BRAF	czerniak
Crizotinib	ALK	niedrobnokomórkowy rak płuca
Iniparib	PARP-1	związany z BRCA rak piersi i jajnika
Olaparib	PARP-1	związany z BRCA rak piersi i jajnika



Rycina 1. Kontynuacja leczenia po progresji lekiem ukierunkowanym na dominującą w guzie (komórki czerwone) subpopulację prowadzi w pierw do regresji, następnie do progresji subpopulacji niezależnej od onkogenu (komórki niebieskie). Odstawienie leku z powodu progresji może zapoczątkować konkurencję subpopulacji komórek i wyparcie komórek niebieskich przez czerwone, które są bardziej *fit*, co klinicznie może oznaczać spowolnienie progresji choroby

takiej konieczne wydawało się włączenie chemioterapii, ale bez odstawiania inhibitora kinazy. Istniała wtedy hipotetyczna szansa, że klon oporny, który jest odpowiedzialny za progresję i pojawił się w trakcie leczenia, będzie wrażliwy na cytostatyki, a komórki uzależnione od onkogenu, które nie wytworzyły oporności na inhibitor kinazy, będą kontrolowane przez inhibitor. Takie założenie przyjęto w badaniu III fazy, w którym niespodziewanie okazało się coś zupełnie odwrotnego. Prawdopodobny mechanizm, który może tłumaczyć zaskakujące negatywne, wyniki badania III fazy, polega na tym, że między komórkami wrażliwymi na inhibitory kinazy i niewrażliwymi na hamowanie dominującego onkogenu, które proliferują i są odpowiedzialne za kliniczną progresję, zachodzi konkurencja. Jeżeli zatem kontynuujemy leczenie mimo progresji, dobijamy populację komórek uzależnionych od onkogenu i ułatwiamy tym samym progresję subklonu komórek niewrażliwych na lek, co klinicznie może manifestować się nawet przyspieszeniem progresji. Jeżeli natomiast odstawimy lek celowany, dochodzi do walki, do konkurencji w ekosystemie, jakim jest guz, i komórki uzależnione od onkogenu mogą znowu zacząć dominować w guzie (a klinicznie może to oznaczać spowolnienie progresji) (ryc. 1). Ta koncepcja została potwierdzona w modelu *mysim*.

Co do badania klinicznego III fazy, będącego logiczną kontynuacją badania Oxnarda, Tony Mok zaprezentował wyniki tego badania na ESMO 2014 (nieopublikowane do tej pory). Przeżycia chorych leczonych pomimo progresji są tu nie tylko numerycznie, lecz również i istotnie statystycznie gorsze. Ryzyko zgonu dla chorych leczonych pomimo progresji wynosi 1,6 w porównaniu z chorymi, u których leczenie przerwano. Jak wytłumaczyć wynik tego badania? Trzeba dodać, że w obu ramionach stosowano chemio-

terapię. Można spekulować. Tymczasem Tony Mok w komentarzu/wywiadzie do wyników badania powiedział: „jestem bardzo zaskoczony, ale przynajmniej zaoszczędzimy trochę pieniędzy na leczeniu po progresji”.

Ale co tak naprawdę się dzieje u chorych leczonych w ten sposób? To bardzo frapujące intelektualnie.

Na to pytanie daje odpowiedź wynik eksperymentu na modelu *mysim*, które przeprowadzili badacze z Amsterdamu. Klon oporny na dany lek rośnie szybciej, jeżeli kontynuujemy leczenie mimo progresji. Z kolei wycofanie się z leczenia hamuje progresję, gdyż w guzie komórki uzależnione od onkogenu, które są bardziej *fit*, wypierają komórki słabsze, odpowiedzialne za progresję. Powrót do leczenia jest możliwy i skuteczny — pokazano to na przykładzie myszek leczonych vemurafenibem. Ten korzystny klinicznie efekt nazwano *drug holiday* [2]. Zatem po progresji należy zrobić przerwę w leczeniu — „wakacje bez leku”. Jeśli posiadamy skuteczny lek, możemy rozważyć jego podanie po takiej przerwie.

Co do badań klinicznych, wybitnie pozytywny efekt kontynuowania leczenia bevacizumabem po progresji dwukrotnie zwiększa szanse na przeżycie (HR = 0,49). Wykazało to badanie obserwacyjne, nierandomizowane, przeprowadzone na ogromnej grupie ponad tysiąca chorych, opublikowane w *JCO* w 2008 roku. W badaniu randomizowanym zaś, przeprowadzonym przez Bennouna, zaobserwowano różnicę: 6 tygodni w medianie przeżycia od momentu rozpoczęcia leczenia bevacizumabem [4]. Inne badanie, które dotyczy tego samego leku i tej samej grupy chorych na raka jelita grubego (badanie G. Massi) [5], ma nieco inną konstrukcję — tu możliwa była przerwa po progresji i powrót do leczenia po przerwie. Jest niewielki zysk w przypadku kontynuacji leczenia, ale krzywe dwukrotnie się przecinają i na końcu się schodzą. Taki kształt krzywych wskazuje często, że uzyskana różnica jest dziełem przypadku. Istnieje podejrzenie, że gdyby leczone grupy chorych były większe, nie byłoby różnicy w przeżyciu.

Wnioski

Leczenie po progresji było atrakcyjne intelektualnie. Również ze względu na tzw. fenomen „*flare*”, ale on występuje w badaniach klinicznych. Ich wyniki nie potwierdzają, by odstawienie leku po progresji przyspieszało progresję choroby. Na razie większość badań III fazy nie potwierdza korzystnego efektu leczenia po progresji, a jeśli są pozytywne, to efekt ten jest minimalny. Jest to zatem sugestia za zaniechaniem leczenia po progresji, tym bardziej, że istnieje wiele obiecujących innowacyjnych terapii, które warto sprawdzić, a chorych do badań zabraknie, jeżeli będziemy ich leczyć w zbyt dużych grupach tylko po to, ażeby udowodnić minimalny efekt kliniczny, który — aby był znamieny statystycznie — wymaga włączenia tysięcy chorych.

Leczenie pomimo progresji w heterogennych nowotworach należy więc potraktować generalnie na „nie”. Być może należy natomiast rozważyć *drug holiday* w przypadku sytuacji ewidentnego uzależnienia od onkogenu. Powinno się więc zaczynać od leczenia celowanego, po czym po uzyskaniu odpowiedzi i znacznej regresji objętości guza należy wprowadzać immunoterapię. Ta strategia daje nadzieję na realny postęp i trwałe odpowiedzi u wielu chorych.

Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki

Katedra Onkologii i Radioterapii

SPSK nr 5

ul. Ceglana 35, 40–952 Katowice

e-mail: sergiusz.nawrocki@me.com

Otrzymano i przyjęto do druku: 22 czerwca 2015 r.

Artykuł na podstawie tekstu wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”* 10–11 kwietnia 2015 roku

Piśmiennictwo

1. Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy: promises and perils. *EMBO Mol Med* 2011; 623–636.
2. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS i wsp.. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature* 2013; 494: 251–255.
3. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM i wsp. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326–5334.
4. Bennouna J, Sastre J, Arnold D i wsp. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
5. Masi G, Salvatore L, Boni L i wsp. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 724–730.