

**Dorota Kwapisz**

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Sprawozdanie z sympozjum Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej pt.: „Signalling pathways in cancer”

„Signalling pathways in cancer” — a report from the European Society for Medical Oncology symposium

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Kwapisz D. „Signalling pathways in cancer” — a report from the European Society for Medical Oncology symposium. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 63–66.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Lek. Dorota Kwapisz  
Centrum Onkologii  
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: dkwapisz@onet.eu

**STRESZCZENIE**

W dniach 4 i 5 marca 2016 roku w Sitges odbyło się kolejne sympozjum Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej pt.: „Signalling pathways in cancer”. Tematy tegorocznych wykładów były skoncentrowane na mechanizmie działania, oporności, stosowanych lekach oraz możliwościach rozwoju nowych terapii ukierunkowanych na receptory rodziny HER. W trakcie dwóch dni uczestnicy zostali zaznajomieni z ostatnimi wynikami badań zgodnych z tematyką spotkania. W artykule zostaną przedstawione wybrane zagadnienia przedstawione w trakcie sympozjum.

**Słowa kluczowe:** sympozjum, ESMO, EGFR, receptor HER, oporność, trastuzumab, pertuzumab

**ABSTRACT**

On 4–5 March, 2016 the next symposium of the European Society for Medical Oncology (ESMO) about “Signalling pathways in cancer” was held in Sitges, Spain. The topics of the lectures were focused this year on mechanisms of action, resistance, new drugs, and the development of new therapies targeting human epidermal growth factor (HER) family receptors. During two days of symposium participants had an opportunity to familiarise themselves with the results of current research relevant to the main topic. This summary discusses selected topics presented during the symposium.

**Key words:** symposium, ESMO, EGFR, HER receptor, resistance, trastuzumab, pertuzumab

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

**Wstęp**

W dniach 4 i 5 marca 2016 roku w Sitges odbyło się sympozjum pt.: „Signalling pathways in cancer. Focusing on the HER/EGFR family signalling”, którego tematyka koncentrowała się przede wszystkim na szlaku przekazywania sygnałów poprzez rodzinę receptorów HER/EGFR. Tegoroczne spotkanie zostało zorganizowane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Badań nad Rakiem (EACR, *European Association for Cancer Research*). Jego przewodniczącymi byli prof. Joseph

Tabernero z Hiszpanii oraz prof. Clare Isacke z Wielkiej Brytanii.

Na początku przedstawiono mechanizmy działania terapii celowanych. Następnie omówiono znaczenie krążących biomarkerów, DNA nowotworu i interakcji pomiędzy mikrośrodowiskiem a podścieliskiem. Z uwagi na nieobecność jednego z wykładowców słuchacze nie mieli możliwości wysłuchania wykładu dotyczącego mechanizmu regulacji immunologicznej w środowisku guz-gospodarz. W dalszej kolejności zaprezentowano mechanizmy oporności na leki ukierunkowane na receptory HER na przykładzie stosowanych terapii u chorych na raka jelita grubego, raka płuca i raka piersi. Ponadto

prof. Richard Marais przedstawił dotychczasowe doświadczenia w zakresie oporności na leki ukierunkowane molekularnie na inne szlaki przekazywania sygnałów u chorych na czerniaka.

Następnego dnia omówiono charakterystykę molekularną raka piersi, raka jelita grubego, raka płuca i raka żołądka oraz przybliżono rolę leków działających poprzez receptory HER we wspomnianych nowotworach złośliwych. Sympozjum zamykała sesja, podczas której wykładowcy wskazywali na nowe możliwości rozwoju medycyny precyzyjnej i przykłady jej zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

W niniejszym artykule zostaną przedstawione wybrane najważniejsze zagadnienia poruszane w czasie sympozjum.

## Krające biomarkery i krające DNA guza

Krające komórki nowotworowe (CTCs, *circulating tumor cells*) są uwalniane z guza pierwotnego i krążą we krwi obwodowej. Uważa się, że CTCs są ważnym elementem w mechanizmie powstawania przerzutów. Ich obecność we krwi obwodowej została opisana w różnych nowotworach i wykazano możliwość ich wykorzystania w praktyce klinicznej [1].

Komórki guza uwalniają fragmenty swojego DNA do krwiobiegu, które noszą nazwę krającego DNA nowotworu (ctDNA, *circulating tumor DNA*). Stężenie ctDNA we krwi z reguły zwiększa się wraz ze wzrostem guza. Uważa się, że poprzez oznaczenie ctDNA będzie można ocenić w przyszłości stopień zaawansowania choroby nowotworowej, monitorować skuteczność leczenia czy postęp choroby [1].

## Mechanizmy oporności

### Rak płuca

Przyczyną oporności na leczenie ukierunkowane na receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) w raku płuca może być obecność mutacji T790M w genie kodującym EGFR (50–60%), mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 — HER2 (8–12%), amplifikacji MET (5–20%) lub konwersja do drobnokomórkowego raka płuca (< 5%) [1].

Podczas wykładu profesor Fortunato Ciardiello przytoczył wyniki pracy Hata i wsp. Choć mechanizmy nabytej oporności na leczenie inhibitorami EGFR chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zostały zidentyfikowane, to nadal niewiele wiadomo na temat ewolucji opornych klonów w czasie terapii. Autorzy badania zaobserwowali, że nabyta oporność spowodowa-

wana EGFR T790M może wystąpić poprzez selekcję wcześniej istniejących EGFR T790M-dodatnich klonów lub w wyniku genetycznej ewolucji uprzednio EGFR T790M-negatywnych komórek [2]. Komórki takie niezależnie od drogi powstania miały zmniejszoną odpowiedź apoptotyczną na inhibitory EGFR trzeciej generacji. Leczenie nawitoklaksem przywracało wrażliwość, co zostało potwierdzone w komórkach bezpośrednio pochodzących od chorych mających nowotwory oporne na inhibitory EGFR [2].

Dwa nowe badania potwierdzają, że mechanizmy nabytej oporności na leki celowane u chorych na raka płuca niekoniecznie muszą wiązać się z istnieniem od początku opornych subklonów. Niektóre nowotwory mogą mieć potencjał rozwinięcia mechanizmów oporności na leczenie celowane po uprzedniej odpowiedzi na wspomniane leczenie [1–3].

W dalszej części wykładu omówiono wskazania rejestracyjne ozymertynibu. W listopadzie 2015 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła ten lek do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie kodującym EGFR [4, 5]. Jednocześnie FDA zatwierdziła test diagnostyczny (cobas EGFR Mutation Test V2), dodając mutację T790M do istotnych klinicznie mutacji wykrywanych dotychczas przez oryginalny test cobas EGFR Mutation Test (V1) [4]. W grudniu 2015 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wydał pozytywną opinię o warunkowym dopuszczeniu do obrotu ozymertynibu we wcześniej przytoczonych wskazaniach [6].

### Rak piersi

W części poświęconej oporności na terapię anti-HER2 u chorych na raka piersi przedstawiono kilka możliwych mechanizmów. Jednym z nich jest rozwinięcie adaptacji nowotworu w trakcie leczenia poprzez zwiększenie ekspresji receptora HER2 [1]. Innymi są zmiany strukturalne białka HER2, alternatywne zwiększenie aktywności innych receptorów z domeną kinazy tyrozynowej, jak na przykład receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGFR, *insulin-like growth factor receptor*), czy zmiany w wewnątrzkomórkowych szlakach przekazywania sygnałów zależnych od HER2, zwłaszcza w zakresie aktywności fosfatazy PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) i ścieżki sygnałowej PI3K/Akt [7].

Omówiono potencjalną możliwość odwrócenia oporności na terapię anti-HER2 poprzez aktywację układu odpornościowego (np. łączne zastosowanie leków anti-HER2 i anti-PD1) [1].

Obecnie nie jest znany biomarker, za pomocą którego można przewidzieć oporność na terapię anti-HER2.

W podsumowaniu wykładu zasugerowano rozwiązania służące przełamywaniu oporności na leczenie anti-HER2 u chorych na raka piersi poprzez: ordynowanie podwójnej blokady HER2, blokowanie szlaku PI3K/mTOR, modulację immunologiczną czy blokowanie receptora estrogenowego u chorych z guzem wykazującym ekspresję receptora estrogenowego i nadmierną ekspresję receptora HER2 [1].

## Charakterystyka molekularna

W odniesieniu do raka piersi, oprócz usystematyzowania już znanych informacji, przybliżono uczestnikom spotkania rolę mutacji *PIK3CA*. Najczęściej ich obecność stwierdza się w guzach wykazujących ekspresję receptora estrogenowego i są one związane z innymi czynnikami dobrego rokowania [8]. Mutacje *PIK3CA* mogą współistnieć z amplifikacją *HER2* lub z utratą białka PTEN. Uznaje się, że mutacje *PIK3CA* to potencjalnie dobry czynnik prognostyczny. Jednak w odniesieniu do terapii opartej na trastuzumabie obecność mutacji *PIK3CA* z reguły wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie i niepewnym wpływem na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [1, 8]. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują, że obecność mutacji *PIK3CA* nie gwarantuje uzyskania spektakularnych odpowiedzi na leczenie inhibitorami PI3K [8]. Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby w praktyce klinicznej rekomendować rutynowe genotypowanie *PIK3CA* [8].

Na podstawie publikacji Guinney i wsp. wyróżniono cztery podtypy raka jelita grubego (CMSs, *consensus molecular subtypes*): CMS1 (*microsatellite instability immune*, 14%) hiperzmutowany, z niestabilnością mikrosatelitarną i silną aktywacją układu immunologicznego; CMS2 (*canonical*, 37%) nabłonkowy, z aktywacją sygnałową WNT i MYC, CMS3 (*metabolic*, 13%), nabłonkowy z wyraźnym rozregulowaniem metabolizmu oraz CMS4 (*mesenchymal*, 23%) z wybitnym nasileniem aktywacji transformującego czynnika wzrostu beta, inwazji zrębu i angiogenezy [9]. Podczas sympozjum podkreślano, że nie tylko w podtypie CMS1 (*immuno-activated*) komórki układu odpornościowego odgrywają pewną rolę [1]. W pozostałych podtypach działanie układu immunologicznego jest innego rodzaju: *immuno-ignorant* w podtypie CMS2 i 3 oraz *immuno-tolerant* w podtypie CMS4 [1].

## Leczenie ukierunkowane na receptory z rodziny HER w wybranych nowotworach złośliwych

W trakcie sympozjum kilkakrotnie przytaczano wyniki badania HERACLES. Obejmowało ono chorych na uogólnionego raka jelita grubego, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu pochodnych fluoropirymidyny, oksaliplatyny, irynotekanu, bewacyzumabu, cetuksymabu lub panitumumabu, a komórki guza wykazywały nadmierną ekspresję HER2. Chorzy otrzymywali lapatynib oraz trastuzumab podawane co tydzień w dawkach standardowych. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano co 8 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena obiektywnych odpowiedzi (OR, *objective response*) zgodnie z kryteriami skali RECIST wersji 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v. 1.1*). Mediana wieku chorych wyniosła 61 lat. Obiektywne odpowiedzi stwierdzono u 6/18 chorych (1 odpowiedź całkowita, 4 odpowiedzi częściowe, 1 odpowiedź częściowa niepotwierdzona; odsetek obiektywnych odpowiedzi 33,3%, 95% CI 0,16–0,56) [10]. Stabilizację choroby trwającą ponad 4 miesiące uzyskano u 4 kolejnych chorych. Leczenie było dobrze tolerowane. Odnotowano wystąpienie biegunki 2. stopnia, zmęczenia oraz toksyczności skórnej (w stopniu 3. u jednego chorego). Autorzy podkreślają, że wyniki tego badania wskazują na aktywność lapatynibu z trastuzumabem u chorych na raka jelita grubego spełniających kryteria włączenia [10].

Jednymi z bardziej oczekiwanych wykładów były wystąpienia dr. Javiera Cortésa, który mówił o obecnych możliwościach terapii anti-HER2 i jej rozwoju u chorych na raka piersi. Z uwagi na spektakularne wyniki badania CLEOPATRA (*The Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab*) nie mogło zabraknąć ich przedstawienia na tegorocznym spotkaniu. W tym wieloośrodkowym badaniu III fazy z randomizacją i z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia systemowego z zastosowaniem pertuzumabu [11]. Włączono do niego chorych na uogólnionego raka piersi lub z nieresekcyjną wznową miejscową z nadmierną ekspresją receptora HER2, którzy nie otrzymali uprzednio chemioterapii lub leczenia biologicznego z powodu uogólnienia choroby. Chorych przydzielono do grup otrzymujących odpowiednio placebo z trastuzumabem i docetaksemem lub pertuzumab z trastuzumabem i docetaksemem [11]. Chorzy uprzednio mogli otrzymać chemioterapię o założeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym oraz trastuzumab. Musiał jednak upłynąć przynajmniej rok od zakończenia wspomnianego leczenia. Pierwszorzędo-

wym punktem końcowym badania była ocena PFS przez niezależną jednostkę kontrolną (*independent review facility*). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: OS, PFS oceniony przez badaczy, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia. Odnotowano znamienne zwiększenie mediany PFS ocenionej przez niezależną jednostkę kontrolną o 6,1 miesiąca (do 18,5 miesiąca) w grupie leczonej pertuzumabem [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,62; 95% CI 0,51–0,75;  $p < 0,001$ ] [11]. Mediana OS po kolejnym roku obserwacji wyniosła 37,6 miesiąca w grupie kontrolnej i nie została osiągnięta dla grupy przyjmującej pertuzumab. Mediany PFS ocenione przez badaczy wyniosły 12,4 miesiąca i 18,7 miesiąca na korzyść grupy przyjmującej pertuzumab [12]. W ostatecznej ocenie w 2015 roku mediany OS wyniosły 56,5 miesiąca i 40,8 miesiąca odpowiednio w grupie otrzymującej pertuzumab i placebo [13]. Zatem uzyskano zwiększenie mediany OS o 15,7 miesiąca w grupie przyjmującej pertuzumab [13].

Zwrócono także uwagę na badania z zastosowaniem nowych cząsteczek anty-HER2 u chorych na raka piersi. Przykładami są margetuksymab (przeciwciało monoklonalne, anty-HER2) czy MM-302 [14, 15]. Cząsteczka MM-302 (*HER2-targeted liposomal doxorubicin hydrochloride*) jest lekiem skierowanym przeciwko domenie I receptora HER2 [1, 14]. Z uwagi na odmienny punkt uchwytu niż trastuzumabu i pertuzumabu może w przyszłości będzie stosowana po progresji u chorych, u których zastosowano wspomniane leki lub będzie stanowić alternatywę w leczeniu skojarzonym w podwójnej blokadzie receptora HER2. Te założenia wymagają dalszych badań klinicznych [1].

## Podsumowanie

Z uwagi na ciągły rozwój nowych leków anty-HER2 niezwykle ważne było przedstawienie najnowszych wyników badań z udziałem terapii ukierunkowanej na tę rodzinę receptorów na tegorocznym sympozjum ESMO. Międzynarodowa wymiana doświadczeń, wiedzy i współpraca jest istotna dla dalszego rozwoju leków onkologicznych.

## Piśmiennictwo

1. Signalling pathways in cancer symposium. Focusing on the HER/EGFR family signalling. ESMO Symposium. Sitges Barcelona. 2016; oral presentations.
2. Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L. i wsp. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat. Med.* 2016; 22: 262–269.
3. Oxnard G.R. The cellular origins of drug resistance in cancer. *Nat. Med.* 2016; 22: 232–234.
4. Dostępne na: <http://www.fda.gov>.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso.
6. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu>.
7. Vu T., Claret F.X. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol.* 2012; 2: 62.
8. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer* 2015; 7: 111–123.
9. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. i wsp. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat. Med.* 2015; 21: 1350–1356.
10. Siena S., Sartore-Bianchi A., Trusolino L. i wsp. Therapeutic dual inhibition of HER2 pathway for metastatic colorectal cancer (mCRC): The HERACLES trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: abstract 565.
11. Baselga J., Cortés J., Sung-Bae K. i wsp. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 109–119.
12. Swain S.M., Sung-Bae K., Cortés J. i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOP-ATRA study): overall survival results from randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 461–471.
13. Swain S.M., Baselga J., Sung-Bae K. i wsp. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 724–734.
14. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213744>.
15. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492711>.