

Új gyógyszer a progrediáló EGFR-mutáns tüdő-adenocarcinoma kezelésében

Az áttétes vagy lokálisan előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésének célja a túlélés javítása jó életminőség megtartása mellett. A tumorválasz megítélésére a Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kritériumrendszert alkalmazzuk, amely a progressziót a tumor méretváltozása szerint határozza meg. Bár a RECIST-nek nem célja, hogy meghatározza, mikor kell terápiát váltani, a felfedezett progresszió után az aktuálisan alkalmazott szert a legtöbb esetben nem kapja tovább a beteg. A RECIST kritikusai azonban rámutatnak, hogy a definíció szerinti progresszió nincs mindig összhangban a betegség biológiai lefolyásával. A progresszió ugyanis – klinikai szempontból – legalább két típusú lehet: szisztémás (pl. távoli metastasis megjelenése) és oligo-progresszió (pl. lokális tumornövekedés). Kialakulhat olyan állapot, ahol a szisztémás progressziót egy ágens képes kivédeni, viszont a tumor lokálisan progrediál, azaz RECIST szerinti progresszió alakul ki. Ekkor a szisztémás kezelés folytatása mellett alkalmazott kiegészítő lokális sugárterápia kontrollálhatja a tumor helyi proliferációját, növelheti a túlélést, vagy mérsékelheti a helyi tüneteket. A másik dilemma a gyógyszer-rezisztencia kérdésköre, amely genetikailag determinált és perzisztens lehet, azonban nemrégiben közölt kutatási adatok felvetik, hogy ez valószínűleg nem minden esetben van így. Például EGFR-mutáns tüdőrákban terápiamentes időszak vagy egyéb terápia után bekövetkező progressziót követően visszaadott tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés (ún. „rechallenge”) mellett kialakulhat kedvező tumorválasz, amit például gefitinib adása esetén több vizsgálat is igazolt.

Az EGFR-mutáns tüdő-adenocarcinoma kezelésében alapvető szerepe van a minél korábban bevezetett első generációs TKI kezelésnek, így a gefitinib vagy erlotinib alkalmazásának. Ha a daganat a TKI kezelés során progrediál, elsőként a gyógyszerelváltás merül fel, mindamellett nagyon fontos meggyőződni arról, hogy valóban klinikai szempontból releváns mértékű progresszióról van szó. A TKI-val szemben kialakuló szerzett rezisztencia leggyakoribb mechanizmusa a T790M mutáció kialakulása. Itt ígéretes lehetőség a harmadik generációs, úgynevezett „mutáns-szelektív” irreverzibilis EGFR-TKI-k kifejlesztése, amelyek specifikusan a T790M, illetve egyéb aktiváló mutációt szenvedett EGFR-rel szemben hatékonyak, miközben a vad típusú EGFR-t megkímélik. Ilyen készítmény pl. az ozimertinib (AstraZeneca), amelyet ebben az indikációban elsőként törzskönyveztek.

Az ozimertinib orális, irreverzibilis, mutáció-szelektív EGFR tirozinkináz-inhibitor, amelynek nagy előnye a többi TKI-val szemben, hogy az EGFR-mutációt (beleértve a T790M mutációt) hordozó pulmonális adenocarcinomában hatékony, ugyanakkor a vad típusú EGFR-hez csupán minimális kötődést mutat, tolerálhatósága nagyon jó. Hatékonyságát két egykaros, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat, az AURA extension (II. fázis, kiterjesztéses kohorsz, n=201) és az AURA2 (n=210) során vizsgálták. A vizsgálatokat olyan EGFR T790M mutációra pozitív, nem kissejtes tüdőrákos betegeken végezték, akik állapota egy korábbi szisztémás kezelés (akár EGFR TKI) alatt progrediált. A vizsgálatok hatásszási eredményeit összefoglalva elmondható, hogy az objektív válaszá-

si arány az összes, előre meghatározott és elemzett alcsoportban 50 százalék felett volt. Az első képalkotó vizsgálat időpontjában a teljes populáció 86 százalékánál volt dokumentálható válaszreakció, a második képalkotó vizsgálatok során ez 96 százalék volt. A biztonságossági adatok alapján a legtöbb jelentett mellékhatás I.-II. súlyossági fokozatú volt, a két leggyakoribb ezek között a hasmenés (42 százalék) és a bőrkíütés (24 százalék). III.-IV. fokozatú nemkívánatos események 26, illetve 1,2 százalékban fordultak elő.

Az ozimertinib alkalmazása a mindennapi betegellátásban akkor jelent gyakorlati klinikai segítséget, ha az EGFR-mutáns pulmonális adenocarcinoma az addig alkalmazott TKI kezelésre rezisztenssé válik. Ilyenkor első lépésben fontos meggyőződni arról, hogy valóban biológiaiilag jelentős progresszióról van szó, illetve szükséges a rezisztencia okának felderítése, különösen a T790M mutációs státusz meghatározása: ez történhet ismételt biopsziával vagy ún. folyékony mintavétellel („liquid biopsy”), azaz a vérben keringő daganatsejtek EGFR-státuszának meghatározásával. EGFR TKI kezelés előtt vizsgálva a T790M mutáció előfordulását önmagában 1 százalék körülinek találták, míg erlotinibbel vagy gefitinibbel már kezelt, előrehaladott állapotú betegeknél a gyakoriság közel 60 százalékosnak mutatkozott.

Összefoglalva, az EGFR T790M mutációra pozitív, előrehaladott vagy metastatikus pulmonális adenocarcinomában az ozimertinib az első törzskönyvezett molekula, tehát EGFR-mutáns NSCLC esetén, első generációs TKI mellett észlelt progressziókor gondolni kell az alkalmazására. A javasolt adag 80 mg



Dr. Tamási Lilla

naponta a progresszióig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás megjelenéséig.

A cikk megjelenését az AstraZeneca Kft. támogatta. (PETA0018HU20161012)
Lezárás dátuma: 2016. 10. 12.

Források

- Becker A, et al.: Retreatment with erlotinib: regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. Eur J Cancer 2011; 47: 2603-2606.
- Chmielecki J, et al.: Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. Sci Transl Med 2011; 3: 90ra59.
- Camidge RD, et al.: Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. Clinical Oncology 2014; 11: 473-481.
- Eisenhauer EA, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 4: 228-247.
- Elizabeth A, et al.: Drug rechallange and treatment beyond progression - implications for drug resistance. Clinical oncology 2013; 10: 571-587
- Faehling, M, et al.: EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term Caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a case-control study of overall survival. Lung Cancer 2013; 80: 306-312.
- Oxnard GR, et al.: Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutant lung cancer: Distinct natural history of patients with tumours harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res 2011; 17: 1616-1622.
- Oxnard GR, et al.: When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 1534-1541.
- Giaccone G, et al.: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial – INTACT 1. J Clin Oncol 2004; 22: 777-784.
- Godin-Heymann N, et al.: The T790M “gatekeeper” mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor. Mol Cancer Ther 2008; 7: 874-879.
- Herbst RS, et al.: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III

trial – INTACT 2. J Clin Oncol 2004; 22: 785-794.

- Jared M, et al.: Second-line Therapy for Advanced NSCLC. The Oncologist 2013; 18: 947-953.
- Remon J, et al.: AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients. Future Oncology 2015; 11: 3069-3081.
- Kuczyński E, et al.: Drug rechallange and treatment beyond progression – implications for drug resistance. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10: 571-587.
- Kurata T, et al.: Effect of re-treatment with gefitinib (‘Iressa’, ZD1839) after acquisition of resistance. Ann Oncol 2004; 15: 173-174.
- Kwak EL, et al.: Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 7665-7670.
- Li W, et al.: T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. Lung Cancer 2014; 84: 295-300.
- Nishie K, et al.: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. J Thorac Oncol 2012; 7: 1722-1727.
- Ranson M, et al.: AZD9291: an irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) activating and resistance mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract P1.11-034]. J Thorac Oncol 2013; 8(Suppl. 2): S893.
- Therasse P, et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216.
- Weickhardt AJ, et al.: Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted nonsmallcell lung cancer. J Thorac Oncol 2012; 7: 1807-1814.
- Wong A, et al.: Lung cancer response to gefitinib, then erlotinib, then gefitinib again. J Thorac Oncol 2008; 3: 1077-1078.
- Yano S, et al.: Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. Oncol Res 2005; 15: 107-111.
- Yokouchi H, et al.: Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2007; 7: 51.
- Yu HA, et al.: Analysis of tumour specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-2247.
- Yu HA, et al.: Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Thorac Oncol 2013; 8: 346-351.