

PAŽENGUSI AR METASTAZAVUSI PLAUČIŲ ADENOKARCINOMOS SU VYRAUJANČIA EGFR MUTACIJA. GYDYMO PATIRTIS IR NEPAGEIDAUJAMI REIŠKINIAI

Alvydas Česas¹, Aušra Bankauskaitė¹, Jolanta Česienė², Jūratė Kasnauskienė³

¹Klaipėdos universitetinės ligoninės Onkologijos chemoterapijos klinika,

²Klaipėdos universitetinės ligoninės Infekcinių ligų departamentas,

³Klaipėdos universitetinės ligoninės Molekulinė laboratorija

Raktažodžiai: plaučių vėžys, EGFR (angl. *Epidermal growth factor receptor*) mutuosios adenokarcinomos, taikinių terapija, platinos dupletai, genų inercijos, genų delecijos, nepageidaujami poveikiai, paronichija, papulo-pustulinis bėrimas.

Santrauka

Plaučių vėžys yra trečia pagal sergamumą ir pirmą pagal mirtinumą onkologinė liga pasaulyje. Per pastaruosius dešimtmečius gydant šią ligą atsirado daug naujovių. Klinikiniuose tyrimuose įrodyta, esant EGFR mutacijai, plaučių adenokarcinomų gydymui skiriant EGFR tirozinkinazės inhibitorius, pasiekiami geresni rezultatai, nei skiriant standartinį gydymą dubletais platinos pagrindu. EGFR (epidermio augimo faktoriaus receptorius) priklauso ErbB šeimai. Transmembraninis baltymas dalyvauja perduodant signalą RAS mitozės aktyvavimo proteinkinazės kelyje (MAPK), ir fosfatidilo inozitolio 3-kinazės (PI3K) kelyje (reguliuoja ląstelės diferenciaciją, proliferaciją, invazyvumą, angiogenezę ir apoptozę). EGFR tirozinkinazės domeno mutacijos (18-21 egzonuose) aktyvuoja baltymą, kuris turi didelę reikšmę paciento prognozei (geresnės prognozės žymuo) ir gydymo predikcijai (numatomas atsakas, gydant tirozinkinazės inhibitoriais (Erlotinibas/Gefitinibas). Šių preparatų pašaliniai poveikiai priklauso nuo jų veikimo į sveikų audinių EGF receptorius ir dažniausiai pasireiškia odos bėrimais bei sausumu, viduriavimu, paronichija. Klaipėdos universitetinės ligoninės patirtis gydant pacientus, sergančius EGFR mutuoja plaučių adenokarcinoma, parodė, kad diagnostika, specifinis gydymas ir svarbiausia pašalinių reakcijų valdymas yra kokybiškas ir atitinka III fazės randomizuotų tyrimų rezultatus.

Įvadas

Plaučių vėžys išlieka dažniausia onkologinė liga pasaulyje. Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2010 m. plaučių vėžys sudarė 14% visų onkologinių ligų Lietuvoje ir yra trečioje vietoje po priešinės liaukos ir odos piktybinių ligų tarp visų amžiaus grupių bei buvo dažniausia mirties nuo vėžio priežastis. 2010 m. iš viso registruota 1531 naujas šios ligos atvejais [1].

Atsižvelgiant į plaučių vėžio morfologiją, gydymo taktiką ir prognozę, jis skirstomas į smulkių ir nesmulkių ląstelių. Nesmulkių ląstelių plaučių vėžys sudaro 85% visų atvejų. Ši grupė dar skirstoma į keturis histologinius tipus: adenokarcinoma, plokščių ląstelių karcinoma, adenoskvamozinė karcinoma ir didelių ląstelių karcinoma.[2] Adenokarcinomos sudaro daugiau kaip pusę visų nesmulkių ląstelių plaučių vėžio atvejų.

Įvertinus sergamumą ir mirtinumą plaučių vėžiu problema aktualumą, per pastaruosius dešimtmečius vyko ir vis dar tebevyksta daugybė klinikinių tyrimų, norint pagerinti šios ligos kontrolę. Ilgą laiką auksiniu standartu buvo laikomas gydymas platinos dupletais. Tačiau rezultatai skiriant šį gydymą ne patys geriausi. Gerėjant molekulinėi diagnostikai, nustatyta genetinių mutacijų predikcinė ir prognostinė vertė plaučių adenokarcinomų gydymui [3].

EGFR yra grupė transmembraninių baltymų, kurie veikia ląstelės proliferaciją, dalijimąsi, migraciją ir diferenciaciją. 19 egzono trumpojo peties delecija ir taškinė 21 egzono mutacija yra dažniausios EGFR mutacijos [4]. Ženklėsnis šių mutacijų dažnis stebimas Azijos populiacijoje nei Europos (33% ir 8%), tarp moterų nei vyrų (59% ir 26%) bei tarp nerūkiusių nei rūkiusių (66% ir 22%) [5]. JAV tarp visų pirminių plaučių adenokarcinomų mutacijos nustatomos 15% atvejų [6].

EGFR (Epidermio augimo faktoriaus receptorius). EGFR genas yra 17p11.2 chromosomoje, apima apie 200

kb, jį sudaro 28 egzonus. Genas koduoja 464 aminorūgščių baltymą (ref.). EGFR sudaro N-terminalinis ekstraląstelinis ligandą surišantis domenas, transmembraninis lipofilinis segmentas ir C-terminalinė viduląstelinė sritis, turinti tirozinkinazės domeną. EGFR tirozinkinazė moduliuoja ląstelių proliferaciją ir išgyvenamumą tiesiogiai arba dalyvaujama signalo perdavime RAS mitozės aktyvavimo proteinkinazė kelyje (MAPK) ir fosfatidilo inozitolio 3-kinazės (PI3K) kelyje (reguliuoja ląsteles diferenciaciją, proliferaciją, invazivumą, angiogenezę ir apoptozę). EGFR mutacijos, kurios susijusios su atsaku TKI terapijai, nesmulkiąstelines plaučių adenokarcinomose nustatomos geno 18-21 egzonuose. Tai remelio poslinkio delecijos 19-me egzone, insercijos 20-me egzone ir misens mutacijos 18-21 egzonuose. Mutacijų dažnis svyruoja priklausomai nuo tiriamosios populiacijos ir nuo sergančiojo lyties (moterims EGFR mutacijos nustatomos dažniau). Lietuvoje EGFR mutacijos nustatomos 17 proc. sergančių nesmulkiąsteline plaučių adenokarcinoma. EGFR genų mutacijos nustatomos skirtingais metodais, dažniausiai tiesioginės sekoskaitos, realaus laiko PGR, naujos kartos taikininės sekoskaitos metodais. Tiriamojo medžiaga – naviko ląstelių DNR, išskirta iš formaline fiksuotų ir parafine įlietų (FFPI) mėginių ar citologinių ėminių. Taip pat mutacijos gali būti tiriamos iš kraujyje cirkuliuojančių navikinių ląstelių. EGFR genotipo nustatymas svarbus gydymui parinkti: mutacijos EGFR geno 18-21 egzonuose – geras atsakas gydant tirozinkinazės inhibitoriais. Taip pat nustatyta EGFR mutacijų prognostinė vertė: EGFR genas mutacijos – geresnės prognozės žymuo.

Slopinti šių mutacijų aktyvumą ir plaučių adenokarcinomos progresiją sukurta maža molekulė, kuri pavadinta EGFR tirozinkinazės inhibitoriumi. EGFR tirozinkinazės inhibitoriai yra mažos oraliai vartojamos vaisto formos, kurios blokuoja postmembraninį ląstelinio signalo perdavimą. Erlotinibas buvo pirmoji molekulė, testuota gydant nesmulkių ląstelių plaučių vėžį. Atlikus vėlesnę molekulinę analizę paaiškėjo, kad pacientų, kurių EGFR buvo mutotas, gydymo rezultatai ženkliai geresni, nei tų, kurių EGFR buvo laukinio tipo [7]. Kitas tirozinkinazės inhibitorius gefitinibas įrodė savo efektyvumą su pacientais, kurie turėjo EGFR mutacijas. Gefitinibo efektyvumas, gydant EGFR mutotas plaučių adenokarcinomas, vertintas dviejuose didelės apimties III fazės klinikiniuose tyrimuose [10,11]. Azijos populiacijoje atliktame iPASS tyrime, kuriame lyginta gefitinibo ir chemoterapijos nauda, gydant nesmulkių ląstelių plaučių vėžį, atlikus vėlesnę analizę, stebėta ženkliai nauda gydant gefitinibu pacientus, kurių EGFR mutavęs. Tai buvo pirmasis klinikinis tyrimas, kuriame nustatyta EGFR mutacijos predikcinė vertė. Remiantis tyrimo rezul-

tatais, buvo inicijuotas WJTOG3405 tyrimas, į kurį įtraukti tik EGFR mutacijas turintys pacientai. Lygintas gydymas gefitinibu ir standartinė chemoterapija platinos pagrindu. Laikas be ligos progresavimo buvo 9,2 mėn. gefitinibo grupėje ir 6,2 mėn. chemoterapijos grupėje ($p < 0.0001$). Remiantis iPASS tyrimo duomenimis, gefitinibas buvo registruotas EGFR mutotos plaučių adenokarcinomos pirmos eilės gydymui. OPTIMAL buvo pirmasis III fazės klinikinis tyrimas, vykęs Kinijoje, kurio metu tiesiogiai lyginta erlotinibo bei chemoterapijos nauda gydant EGFR mutotas plaučių adenokarcinomas. Gautas laikotarpis be ligos progresavimo 13,6 mėn. erlotinibo grupėje, lyginant su 4,6 mėn. chemoterapijos grupėje (HR: 0,16; 95%CI: 0,1-0,26; $P < 0.001$) [8]. Remiantis Kinijoje atlikto tyrimo duomenimis, Vakarų Europoje buvo inicijuotas III fazės klinikinis tyrimas EURTAC, kuriame vertinta gydymo erlotinibu vertė, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu. Erlotinibu gydytų pacientų laikas be ligos progreso buvo 9,7 mėn., lyginant su 5,2 mėn. chemoterapijos grupėje (HR: 0,37; 95%CI: 0,25-0,54) [9]. Remiantis tyrimo rezultatais, gydymas erlotinibu patvirtintas pirmai gydymo eilei pacientams, sergantiems EGFR mutota plaučių adenokarcinoma.

Gydymo EGFR inhibitoriais nepageidaujami poveikiai. Kadangi taikinių terapijos medikamentai veikia ir sveikus audinius, stebima nemažai ir jų sukeltų nepageidaujamų poveikių. EGFR inhibitoriai yra puikus šio fenomeno pavyzdys [12]. EGFR veikia ląstelės proliferaciją, gyvenimą ir diferenciaciją. Odoje EGFR ir jų ligandai tiesiogiai veikia keratocitų brendimą. Todėl skiriant anti-EGFR grupės preparatus dažniausiai stebimas tipinis papulo-pustulinis bėrimas [13]. Be to EGFR dirginimas veikia mitotinio signalo perdavimą žarnyno gleivinėje ir kituose audiniuose [14]. Skiriant gydymą EGFR inhibitoriais papulo-pustulinis bėrimas, odos paraudimas ir į akne panašūs spuogai paprastai stebimi veido, sprando, viršutinėje krūtinės ir nugaros dalyje, nors pažeidimų gali būti ir apatinėje nugaros dalyje, ant pilvo bei delnos ir paduose, nago guoliuose [15]. Pažeidimai atsiranda praėjus kelioms dienoms po medikamento paskyrimo ir intensyviausiai pasireiškia po 2-3 savaičių gydymo. Pakitimams regresavus dažniausiai stebima hiperpigmentacija [16]. Odos pašalinių reiškinių valdymas dažniausiai yra svarbiausia sėkmingo EGFR inhibitorių terapijos nenutraukimo priežastis. Dėl III-IV^o odos reakcijų paprastai sustabdomas laikinai ar visiškai nutraukiamas gydymas EGFR inhibitoriais. Todėl labai svarbu žinoti pagrindinius odos pažeidimo prevencijos ir gydymo principus, būtinas glaudus bendradarbiavimas su dermatologais.

Viduriavimas yra antra iš dažniausiai pasitaikančių nepageidaujamų reakcijų, gydant EGFR inhibitoriais, tačiau

net du kartus rečiau sutinkama nei odos pažeidimai. Po chemoterapijos kyla masyvaus žarnyno gleivinės kriptų pažeidimo ir skysčių sekrecijos į žarnos spindį sindromas. Tuo tarpu EGFR inhibitorių sukkelto viduriavimo mechanizmas nėra iki galo aiškus. Esant EGF trūkimui, stebimas liežuvio, stemplės ir žarnos epitelio brendimo sutrikimas, dėl ko gali išsivystyti viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas [17].

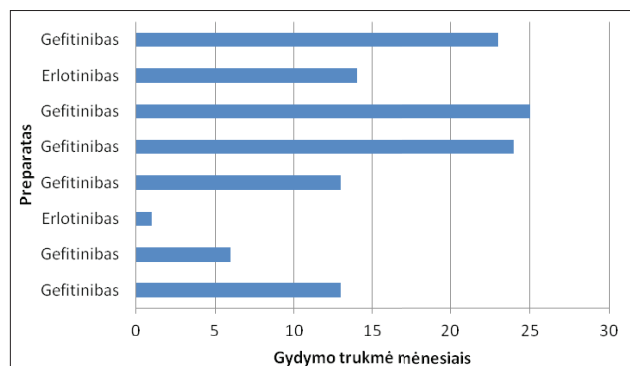
III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant gydymą EGFR inhibitoriais, pacientams, sergantiems plaučių adenokarcinoma, kai yra išryškėjusi EGFR mutacija, stebėta vidutinė gydymo trukmė buvo 8 mėn., skiriant gydymą gefitinibu, bei 9-10 mėn., skiriant gydymą erlotinibu. Dažniausias pašalinis reiškinys, odos bėrimas, buvo iki 44,9% pacientų, gydytų gefitinibu, ir iki 85% pacientų, gydytų erlotinibu. III-IV^o bėrimas buvo iki 11% pacientų erlotinibo grupėje. Viduriavimas pasireiškė 30,8% pacientų, gydytų gefitinibu ir 44% erlotinibu. Dėl toksinių reiškinų gydymas nutrauktas atitinkamai 6,9% ir 6% pacientų [18,19].

Analizės tikslas: įvertinti pacientų, sergančių EGFR mutuota plaučių vėžio adenokarcinoma, gydytų taikinių terapija Klaipėdos universitetinėje ligoninėje, pašalinių reiškinų dažnį, laipsnį bei gydymo trukmę.

Tyrimo metodas ir rezultatai

Atlikta retrospektyvinė duomenų analizė. Vertintas pacientų, sergančių plaučių EGFR mutuota adenokarcinoma, gydymas Klaipėdos universitetinėje ligoninėje nuo 2012 iki 2014 metų. Pacientams buvo skirta tirozinkinazių inhibitorių terapija erlotinibu arba gefitinibu. Vertinimo kriterijais pasirinkta gydymo trukmė, pašaliniai reiškiniai, dozės redukcijos priežastys.

Vilniaus patologijos centre Klaipėdos universitetinės ligoninės siuntimu nuo 2012 m. iki 2014 m. iš viso dėl EGFR mutacijų testuota 79 adenokarcinomos. Iš jų 13 atvejų nustatytos mutacijos, tai sudaro 16% ir atitinka literatūros duomenis. 9 delecijos 19-ame egzone ir 4 taš-



1 grafikas. Gydymo trukmė tirozinkinazės inhibitoriais

kinės mutacijos 21-ame egzone. Iš 13 pacientų 11 moterų (84,6%) ir 2 (15,4%) vyrai. Rūkantys ar rūkę anksčiau vos 2 (15,4%) pacientai. Epidemiologiniai duomenys atitinka EGFR mutacijų paplitimą tarp kaukazičių rasės, kurie skelbiami literatūroje [6].

Iš 13 pacientų biologinė terapija skirta 8 pacientams. Gydymo trukmė 1-25 mėnesiai. (1 grafikas). Iš šių pacientų 3 (37,5%) vis dar tęsiamas gydymas, 3 (37,5%) pacientams gydymas nutrauktas dėl pašalinio poveikio, 2 (25%) – dėl ligos progresavimo. Gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų toksinių reiškinų mūsų įstaigoje yra dažnesnis nei pateikiama literatūroje, tačiau imtis yra per maža, kad būtų galima daryti išvadas.

Toksinių reiškinų dažnis ir pasiskirstymas pateikiamas 1-oje lentelėje. Dažniausiai pacientams pasireiškė bėrimas, odos sausumas ir niežulys, 2 (25%) pacientams III^o paronichijos reiškiniai, 2 (25%) pacientams stebėtas I-II^o akių perštėjimas ir ašarojimas. Gydymas buvo nutrauktas 2 (25%) pacientams dėl III-IV^o laipsnio pašalinių odos reiškinų (paronichija), 1 (12,5%) pacientei dėl III^o pasikartojančio viduriavimo. Iš visų gydytų pacientų tik 1 (12,5%) erlotinibu gydomam pacientui standartinė dozė redukuota iki 100 mg dienai dėl III^o veido odos sausėjimo, eritemos, plyšimų bei III^o rankų bei kojų pirštų paronichijos. Paskyrus redukuotą dozę, pacientas toliau sėkmingai gydomas.

Išvada

Nesmulkių ląstelių plaučių vėžio, kuris turi EGFR mutacijas, gydymas EGFR inhibitoriais yra pakankamai gerai toleruojamas. Klaipėdos universitetinėje ligoninėje gydytų pacientų EGFR mutacijų paplitimas, pašalinių poveikių pobūdis, dažnis, gydymo trukmė ir nutraukimo priežastys atitinka III fazės randomizuotus tyrimus. Glaudus bendradarbiavimas su dermatologais įgalina sumažinti sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnį bei pagerina šių reakcijų valdymą.

Lietartūra

1. Lietuvos vėžio registras. <http://www.vuoi.lt/?457134211>

1 lentelė. Nepageidaujamų reiškinų dažnis ir laipsniai

Įvykis	I-II ^o	III-IV ^o
Odos bėrimas	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Odos sausumas	3 (37,5%)	-
Odos niežulys	-	2 (25%)
Viduriavimas	-	1 (12,5%)
Bendras silpnumas	4 (50%)	1 (12,5%)
Paronichija	-	2 (25%)
Akių perštėjimas ir ašarojimas	2 (15%)	-
Dėlnų – padų sindromas	-	1 (12,5%)

2. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos patologų draugija. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos mokomoji knyga. ISBN 978-9955-9940-7-7
3. Soley Bayraktar, Caio M Rocha-Lima. Molecularly targeted therapies for advanced or metastatic non-small-cell lung carcinoma. *World J Clin Oncol* 2013 May 10; 4(2): 29-42.
4. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol* 2008; 21 Suppl 2:S16-S22
5. Bell DW, Brannigan BW, Matsuo K, Finkelstein DM, Sordella R, Settleman J, Mitsudomi T, Haber DA. Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4079-4084.
6. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2121-2127.
7. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7232-7241.
8. Zhou C, Wu Y, Chen C. et al. Efficacy results from the randomized phase III optimal (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (gem), in chinese advanced non small-cell lung cancer (NSCLC) patients (PTS) with egfr activating mutation. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 8): viii6
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R. et al. 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: 239-246.
10. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866-2874.
11. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388
12. Christian Widakowich. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007, 12:1443-1455.
13. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 2007;12:610-621.
14. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: A new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002;94:1593-1611.
15. Jacot W, Bessis D, Jorda E. et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004;151:238-241.
16. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267-3279.
17. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA. et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: Effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995;269:230-234.
18. Dr Rafael Rosell MD, Enric Carcereny MD. 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. *The Lancet Oncology Volume 13, Issue 3, Pages 239 - 246*
19. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., Sumitra Thongprasert, M.D. et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMAS WITH EGFR MUTATIONS. TREATMENT EXPERIENCE AND ADVERS EVENTS

A. Česas, A. Bankauskaitė, J. Česienė, J. Kasnauskienė

Key words: lung cancer, EGFR mutation, platine doublets, adverse events, papulo-pustular rash.

Summary

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) remains the leading cause of cancer-related death. Platinum-based doublet chemotherapy has been a standard for patients with advanced stage disease. Improvements in overall survival and quality of life have been modest. Over the past decade, a large number of studies have been published that aimed to target the molecular abnormalities implicated in NSCLC tumor growth, invasion, metastasis, angiogenesis and resistance to apoptosis. EGFRs are a group of transmembrane proteins that regulate key processes in the cell, such as proliferation, division, migration, and differentiation. Randomized phase III studies investigated the role of two EGFR-TKIs inhibitors, gefitinib and erlotinib, as first-line treatment compared with standard platinum-based chemotherapy, in patients affected by advanced NSCLC harboring EGFR activating mutations. In all these trials the main endpoint was reached with EGFR-TKIs reporting a significant improvement in progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR). Most common side effect is skin rash, diarrhea, fatigue. In our institution we have been treating 8 patients with NSCLC harboring EGFR activating mutations. Toxicity profile is similar as given in literature.

Correspondence to: a.cesas@kul.lt

Gauta 2014-09-06