Léčba nemocných s nemalobuněčným karcinomem a mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru

Jana Skříčková¹, Blanka Robešová², Ondřej Venclíček¹, Bohdan Kadlec¹, Marcela Tomíšková¹, Lenka Jakubíková¹, Jana Špeldová¹, Zdeněk Merta¹

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika, Centrum molekulární biologie a genové terapie, Brno

Při léčbě rozvaze po stanovení diagnózy je v současnosti snahou vybrat pro nemocného s nemalobuněčným karcinomem (NSCLC) lék, u kterého je prokázáno, že je účinný u nádoru, který nese určité morfologické a/nebo molekulární genetické znaky. Na přelomu druhého a třetího tisíciletí se v terapii NSCLC začaly uplatňovat preparáty biologické léčby, která zasahuje selektivně do nitrobuněčných pochodů v nádorové buňce. Preparáty biologické léčby působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie. Biologicky cílená léčba se někdy také nazývá cílená molekulární terapie. Receptor pro epidermální růstový faktor je transmembránovým receptorem s tyrozinkinázovou aktivitou, který má významnou úlohu v regulaci buněčného cyklu, v diferenciaci, proliferaci a přežívání buněk. Jeho trvalá aktivace spolu s aktivací následných signálních drah může přispívat k maligní transformaci a stimulovat procesy vedoucí k růstu, invazi, metastázování a angiogenezi. Jednou z možností, jak jeho funkci ovlivňovat, a tím dosáhnout protinádorového účinku, je zablokování jeho intracelulární tyrozinkinázové komponenty. U nemocných s NSCLC, u kterých se vyskytuje genetická abnormalita – mutace genu pro EGFR, je nejúčinnější léčba tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) EGFR.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, mutace EGFR, tyrozinkinázové inhibitory.

Treatment of patients with non-small cell cancer and EGFR mutations

Considering treatment after establishing the diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC), it is currently attempted to select a drug that is shown to be effective in a tumor that carries certain morphological and / or molecular genetic features. At the turn of the third millennium, biological therapy preparations began to be applied in NSCLC treatment that selectively interfered with intracellular processes in the tumor cell. Biologic therapies act on tumor cells by a mechanism different from standard chemotherapy. Biologically targeted treatment is sometimes also called targeted molecular therapy. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a transmembrane receptor with tyrosine kinase activity that plays an important role in cell cycle regulation, cell differentiation, proliferation, and survival. Its sustained activation, along with activation of subsequent signaling pathways, can contribute to malignant transformation and stimulate processes leading to growth, invasion, metastasis and angiogenesis. One way to influence its function and thereby achieve antitumor effect is to block its intracellular tyrosine kinase component. In NSCLC patients with a genetic abnormality – EGFR gene mutation – the treatment with tyrosine kinase (TKI) EGFR is most effective.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR mutation, tyrosinkinase inhibitors.

Úvod

Z pohledu biologických vlastností lze bronchogenní karcinom rozdělit na dvě základní

skupiny – malobuněčný bronchogenní karcinom (SCLC) a nemalobuněčný bronchogenní karcinom (NSCLC). SCLC představuje asi 15 %

a NSCLC 80 % onemocnění ze všech nemocných s plicními nádory (1). Histologicky rozlišujeme u NSCLC adenokarcinom (38,5 % ze všech plic-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., skrickova.jana@fnbrno.cz

Klinika nemocí plicních a TBC FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 175–181

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2018

Článek přijat k publikaci: 9. 7. 2018

Obr. 1. Výsledkem aktivace signální kaskády EGFR-TK (tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor) je nekontrolovatelný růst nádorových buněk

ních karcinomů), skvamózní karcinom (20 %) a velkobuněčný karcinom (3 %).

Při léčbě rozvaze po stanovení diagnózy je v současnosti snahou vybrat pro nemocného s NSCLC lék, u kterého je prokázáno, že je účinný u nádoru, který nese určité morfologické a/nebo molekulárně genetické znaky. Tento přístup se uplatňuje nejvíce u adenokarcinomů (2, 3).

Na přelomu druhého a třetího tisíciletí se v terapii NSCLC začaly uplatňovat preparáty biologické léčby, která zasahuje selektivně do nitrobuňečných pochodů v nádorové buňce.

Preparáty biologické léčby působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie. Biologicky cílená léčba se někdy také nazývá cílená molekulární terapie, protože lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivněji do intracelulárních pochodů v nádorové buňce. Existují dva základní typy preparátů biologické léčby NSCLC – tyrozinkinázové inhibitory (TKI) a monoklonální protilátky (4). Mezi TKI patří léky, které jsou využívány u nemocných s NSCLC a mutacemi genu pro EGFR (epidermal growth factor receptor).

Receptor pro epidermální růstový faktor je transmembránovým receptorem s tyrozinkinázovou aktivitou, který má významnou úlohu v regulaci buněčného cyklu, v diferenciaci, proliferaci a přežívání buněk. Jeho trvalá aktivace spolu s aktivací následných signálních drah může přispívat k maligní transformaci a stimuluje procesy vedoucí k růstu, invazi, metastazování a angiogenezi (obrázek 1). Jednou z možností, jak jeho funkci ovlivňovat, a tím dosáhnout protinádorového účinku, je zablokování jeho intracelulární tyrozinkinázové komponenty. U nemocných s NSCLC, u kterých se vyskytuje genetická abnormalita – mutace genu pro

EGFR, je nejúčinnější léčba tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) EGFR (5).

Diagnostika mutačního stavu genu pro EGFR

Metody molekulární biologie se používají při vyšetření nádorů plic s cílem identifikovat markery, které mohou stanovit prognózu a optimální typ terapie. Rutinně se provádí vyšetření mutačního stavu genu pro EGFR u pacientů s neskvamózním NSCLC. Přítomnost většiny somatických mutací je spojována s lepší odpovědí na cílenou léčbu TKI, avšak jsou známy případy získané rezistence, kdy v průběhu léčby dojde ke vzniku nové mutace snižující citlivost k léčbě. Vhodnost vzorku pro molekulárně biologickou analýzu určuje patolog na základě histologie nebo cytologie (typ tkáně, podíl nádorových buněk).

Při molekulárně genetickém vyšetření je analyzována nukleová kyselina (NK), převážně DNA.

Vyšetřovány jsou odběry nádorové tkáně z primárního tumoru či metastázy. Jde o bronchoskopické biopsie, jehlové biopsie, resekáty, v případě nemožnosti odběru tkáně lze použít i cytologické nátěry. Jako zdroj materiálu pro vyšetření lze použít i sputum, bronchoalveolární tekutinu (BALT), pleurální výpotek. V případě, že u pacienta není možný odběr nádorové tkáně, lze využít i volné cirkulující nádorové NK izolované ze vzorku plasmy z periferní krve. Tyto volné cirkulující NK jsou uvolňovány nádorovými buňkami přímo do krevního oběhu. Jedná se o tzv. tekutou biopsii, tato metoda je v dnešní době velmi diskutovaná pro svou vysokou specifitu (4).

Z hlediska molekulárně biologického vyšetření by bylo nejvhodnější analyzovat tkáň nativní, která by byla po odebrání z organismu ihned zamrazena v tekutém dusíku. Protože však pro morfologickou diagnostiku je tkáň fixována formaldehydem, je v laboratořích molekulární diagnostiky nejčastěji zpracovávána tato fixovaná tkáň zalitá do parafinu (FFPE, formalin-fixed paraffin embedded). Vlivem fixačních technik však dochází k degradaci vláken NK, což může omezit možnost použití některých molekulárně biologických metod (4).

Dostatek nádorové tkáně je předpokladem izolace dostatečného množství nukleových kyselin pro analýzu. Podle typu odběru bývá množství dostupného materiálu rozdílné. Limitujícím faktorem molekulárně biologického vyšetření je však

také podíl nádorových buněk v celkové odebrané tkáni. Malé zastoupení nádorových buněk ve vzorku může mít za následek neprůkaznost používané analytické metody. Údaj o procentuálním zastoupení nádorových buněk ve vzorku uvádí patolog po morfologickém zhodnocení (4).

V případě vyšetřování mutačního stavu genu pro EGFR u pacientů s NSCLC je žádoucí získat výsledek v takové době, aby nebyl snížen účinek cílené léčby z důvodů časové prodlevy. Je nutná koordinace všech zúčastněných složek tohoto procesu – odběr materiálu, morfologické vyšetření, molekulárně genetická analýza, zaslání výsledku lékaři. V České republice došlo k dohodě mezi zástupci odborností, které mají roli v procesu diagnostiky a léčby pacientů s NSCLC, a byl vydán Interdisciplinární konsenzus prediktivního molekulárně genetického vyšetřování u NSCLC, který je postupně aktualizován. Dle konsenzu jsou reflexně testováni všichni pacienti s NSCLC (adenokarcinom, spíše adenokarcinom a NOS) ve chvíli, kdy je stanovena morfologická diagnóza. Vzorek by měl být doručen k histologickému vyšetření do 24 hodin po odběru. Testována by měla být přítomnost somatických mutací v exonu 18, 19, 20 a 21 genu EGFR, metodika pro testování není stanovena. Pokud lze, je nutné použít k diagnostice CE-IVD certifikovaný kit. Pracoviště, provádějící testování mutací EGFR, musí být schopné provádět molekulárně genetické vyšetření pomocí nejméně dvou nezávislých metod. Laboratoř je povinna se účastnit externího hodnocení kvality. K získání kompletní diagnózy by měla pracoviště dospět maximálně do dvou týdnů od odběru vzorku. Zásadní pro kvalitní výsledek je komplexní součinnost patologa a molekulárního biologa (4).

Inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) jsou nízkomolekulární organické sloučeniny s vysokou afinitou k biopolymerům, které vazbou na receptor pro epitelální růstový faktor (EGFR), jenž je ve velkém počtu exprimován na povrchu nádorových buněk, blokuje signální dráhy do buněčného jádra. Ty ve svém důsledku ovlivňují vlastnosti buňky, které ji činí maligní, jako jsou:

- inhibice apoptózy (u nádorové buňky nedochází ke kontrolované buněčné smrti tak jako u fyziologické buňky),

Obr. 2. Nezávislé hodnocení PFS u skupiny pacientů s mutacemi *Del19/L858R* ($n = 308$)

- schopnost novotvorby cév a vlastního zásobování nádoru živinami,
- nekontrolovaná proliferace nádorové buňky,
- schopnost nádorové buňky metastazovat (5).

V případě NSCLC je známa existence somatických mutací v genu pro EGFR a jejich vliv na senzitivitu k léčbě TKI. Většina prokázaných mutací (asi 95 %) je spojena s pozitivní odpovědí na léčbu TKI, několik málo typů mutací (do 5 %) naopak se snížením odpovědi nebo s rezistencí k TKI. Mutace se vyskytují v oblasti tyrozinkinázové domény mezi exonem 18 a 21 genu EGFR, převážně to jsou bodové záměny a delece, event. inserce. V oblasti exonu 19 a 21 je soustředěno 80–90 % známých aktivačních mutací EGFR. Mezi tzv. aktivační mutace patří také bodová mutace G719X v exonu 18, bodové mutace L858R a L861Q v exonu 21 a delece v exonu 19. Mezi tzv. rezistentní mutace patří inserce v exonu 20, bodové mutace T790M a S768I v exonu 20 a bodová mutace D761Y v exonu 19. Frekvence mutace genu pro EGFR v kavkazské populaci je 10 %. Asijská populace je mutovaná ve větší míře, ve 30–40 % případů. Obecně je vyšší výskyt mutace genu pro EGFR u žen, nekuřáků, Asijsců, v případě histologické diagnózy adenokarcinomu a při vysoké expresi EGFR (6, 7).

Inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) první a druhé generace

V léčbě pokročilého NSCLC jsou po stanovení diagnózy v současnosti využívány inhibitory tyrozinkinázy EGFR první a druhé generace –

erlotinib, *gefitinib*, *afatinib* a v klinických studiích se objevují další molekuly. Léčba inhibitory tyrozinkinázy po stanovení diagnózy je indikována u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR (6, 7).

Jako první byl v Evropské unii a také v České republice v této indikaci k dispozici **gefitinib**. A to na základě úspěšné studie z r. 2009, kdy byl u nemocných s přítomností aktivačních mutací genu EGFR při léčbě *gefitinibem* prokázán delší čas do progresu při lepší toleranci ve srovnání se standardní chemoterapií (8). V České republice je *gefitinib* užíván od února 2011 a výsledky jím léčených pacientů v České republice jsou srovnatelné s výsledky, kterých bylo dosaženo ve studii IFUM (9), což je jednoramenná, otevřená, multicentrická studie fáze IV, provedená u pacientů bělošské rasy ($n = 106$) s NSCLC s aktivační mutací EGFR. Ve studii IFUM byl medián času do progresu (mPFS) 9,7 měsíce a medián celkového přežití (mOS) 19,2 měsíce. Publikovaná data z České republiky představují zpracované výsledky léčby 187 pacientů *gefitinibem*. V České republice bylo u nemocných s přítomností běžných aktivačních mutací genu EGFR (N 113) dosaženo PFS 10,2 měsíce a mOS byl 22,7 měsíce. Výsledky jsou ale předběžné, protože 75 % nemocných ještě žije (10). *Gefitinib* je podáván perorálně, tolerance je dobrá a toxicita nízká.

Další z této skupiny preparátů je **erlotinib**. Studie fáze III EORTC (The **EUR**opean **TAR**ceva vs. **C**hemotherapy), která hodnotila *erlotinib* proti chemoterapii v první linii léčby kavkazských pacientů s pokročilým NSCLC nesoucím aktivační mutaci EGFR, prokázala signifikantní prodloužení

PFS u pacientů s NSCLC a aktivační mutací EGFR, což umožnilo zařazení *erlotinibu* v první linii léčby pokročilého NSCLC s prokázanou aktivační mutací EGFR. *Er*lotinib se podává perorálně a je dobře snášen (11). V České republice je *erlotinib* u nemocných s přítomností aktivačních mutací po stanovení diagnózy podáván od prosince 2013. Na rozdíl od ostatních inhibitorů tyrozinkinázy je také indikován ve druhé a třetí linii nemocných s NSCLC, u kterých nebyla prokázána mutace genu EGFR. Tato indikace je v naší republice od roku 2005 na základě výsledku randomizované (kontrolované) studie s placebem (12).

Dalším inhibitorem tyrozinkinázy receptoru EGFR, je **afatinib**. Jedná se rovněž o perorálně dostupný, ireverzibilní inhibitor tyrozinkinázové aktivity receptorů rodiny ErbB, včetně ErbB1, který je známý také jako EGFR. Oproti starším tyrozinkinázovým inhibitorům (TKI) ale neblokuje pouze EGFR, ale také další receptory z rodiny ErbB, které hrají v patogenezi nádoru důležitou úlohu (13, 14). Nežádoucí účinky, které se při léčbě *afatinibem* běžně vyskytují, jsou stejné jako u *gefitinibu* a *erlotinibu*, tedy nejčastěji průjem, makulopapulózní exantém a paronychie (13, 14).

Studie LUX-lung 3 zjišťovala účinnost a bezpečnost *afatinibu* ve srovnání s chemoterapií ve složení *cisplatina* a *pemetrexed* u pacientů s pokročilým plicním adenokarcinomem a s pozitivní aktivační mutací EGFR. Léčba *afatinibem* vedla ve srovnání s chemoterapií k výraznému prodloužení PFS. Medián PFS byl 11,1 měsíce v rameni s *afatinibem* a 6,9 měsíce v rameni s chemoterapií (HR = 0,58, $p = 0,0004$). U 308 pacientů s obvyklými mutacemi (*Del19* či *L858R*) byl mPFS 13,6 měsíce u *afatinibu* oproti 6,9 měsíce u pacientů léčených chemoterapií (obrázek 2) (HR = 0,47, $p < 0,0001$) (13).

Výsledky studie studie LUX-Lung 3 potvrdila studie LUX-Lung 6 (otevřená, randomizovaná studie fáze III, která srovnává *afatinib* s chemoterapií ve složení *cisplatina* a *gemcitabin* v první linii léčby pokročilého plicního adenokarcinomu s aktivační mutací EGFR na skupině pacientů z Asie (13). Medián času do progresu byl dle nezávislého hodnocení 11,0 měsíců ve skupině pacientů léčených *afatinibem* a 5,6 měsíce v případě léčby chemoterapií. Na ASCO 2014 bylo prezentováno OS pacientů léčených ve studiích LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6. U nemocných s přítomností běžných mutací bylo prokázáno prodloužení přežití po podání tyrozinkinázové-

ho inhibitoru v první linii ve srovnání s chemoterapií. OS u nemocných léčených *afatinibem* bylo 27,3 měsíce a chemoterapií 24,3 měsíce (15).

Koncem roku 2015 byly prezentovány výsledky studie LUX-Lung 7, která přímo tzv. „head-to-head“ srovnává účinnost dvou inhibitorů tyrozinkinázy – *afatinibu* a *gefitinibu* v první linii léčby nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinodem plic (NSCLC) a „běžnými“ mutacemi genu pro EGFR, tedy delecí v exonu 19 či bodovou mutací v exonu 21 (L858R). Studie LUX-Lung 7 probíhala napříč světadíly. Jedná se o randomizovanou otevřenou studii fáze IIb. Zařazeno bylo 319 pacientů s NSCLC s mutací EGFR stadia IIIb/IV dosud neléčených inhibitorem EGFR, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání *afatinibu* v dávce 40 mg 1x denně nebo *gefitinibu* v dávce 250 mg 1x denně. Zastoupení nemocných podle rasy, pohlaví, vzdálených metastáz, jednotlivých mutací, stavu výkonosti, klinického stadia bylo v obou ramenech shodné (16).

Výsledky studie lze interpretovat tak, že nemocní léčení *afatinibem* měli z léčby větší zisk než nemocní léčení *gefitinibem*. Byla prokázána delší účinnost *afatinibu*. Pravděpodobnost že dojde k progresi, byla u nemocných léčených *afatinibem* o téměř třetinu nižší než u pacientů léčených *gefitinibem*. *Afatinib* zůstal účinný i po dosažení mediánu, takže po roce a půl i dvou letech léčby bylo bez progresi onemocněn více pacientů léčených *afatinibem* než *gefitinibem* (27 % a 15 %, $p = 0,018$ po 18 měsících, a 18 % a 8 %, $p = 0,018$ po 24 měsících) (16).

Vysvětlením delšího trvání účinnosti *afatinibu* může být odlišný mechanismus účinku. *Afatinib* je ireverzibilní inhibitor celé ErbB rodiny, na rozdíl od TKI tzv. první generace (*gefitinib*, *erlotinib*) kde je inhibice reverzibilní a týká se pouze EGFR. V případě *afatinibu* jsou v důsledku kovalentní vazby nevratně inhibovány kinázové receptory EGFR, HER2 a HER4, čímž je dlouhodobě tlumena řada procesů důležitých pro proliferaci a přežití nádorových buněk.

Vyšší účinnost *afatinibu* byla zřejmá i z dalšího primárního cílového parametru – riziko selhání léčby (z důvodu neúčinnosti nebo nesnášenlivosti) bylo opět o téměř třetinu nižší u pacientů léčených *afatinibem* (HR = 0,73, $p = 0,0073$) (16).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byla v obou ramenech obdobná a především podíl pacientů, kteří léčbu ukončili z důvodu nežá-

doucích účinků, byl v obou ramenech stejný. Oba přípravky se pak lišily profilem svých nežádoucích účinků. *Afatinib* byl spojen s vyšším výskytem průjmů. U *gefitinibu* byl naopak o něco vyšší výskyt změn jaterních funkcí.

Výsledky studie LUX-Lung 7 spolu s dalšími daty, která jsou k *afatinibu* k dispozici, jako je prokázané prodloužení celkového přežití u pacientů s delecí 19 ve studiích LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 ukazují, že se jedná o preparát odlišný od přípravků první generace (16).

Dacomitinib je další inhibitor tyrozinkinázy EGFR druhé generace. V mezinárodní, multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 (ARCHER 1050) byla porovnávána účinnost a bezpečnost *dacomitinibu* s reverzibilním inhibitorem EGFR tyrozinkinázy *gefitinibem* v léčbě první linie u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinodem plic (NSCLC) a s pozitivními mutacemi na EGFR. Do studie byli zařazeni dospělí (ve věku ≥ 18 let nebo ≥ 20 let v Japonsku a Jižní Koreji) s nově diagnostikovaným pokročilým NSCLC a jednou prokázanou aktivační mutací EGFR. Nemocní byli randomizováni (1 : 1) k perorálnímu podávání *dacomitinibu* 45 mg/den (v 28denních cyklech) nebo perorálnímu *gefitinibu* 250 mg/den (v 28denních cyklech). Léčba byla podávána do progresu, pokud nebyla ukončena z jiných důvodů. Primárním cílem bylo přežití bez progresu, které bylo hodnoceno nezávislou komisí. Bezpečnost byla hodnocena u všech pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku studiové léčby. Do studie bylo zařazeno 452 nemocných (do ramene s *dacomitinibem* 227 a *gefitinibem* 225). Medián PFS byl 14,7 měsíců (95 % CI: 11,1–16,6) ve skupině s *dacomitinibem* a 9,2 měsíců (9,1–11) ve skupině s *gefitinibem* (poměr rizika 0,59, 95 % CI: 0,47–0,74, $p < 0,0001$). Vyšší účinnost *dacomitinibu* byla ale vykoupena vyšším výskytem nežádoucích účinků. U 66 % nemocných musela být redukována dávka *dacomitinibu* (17).

Inhibitory tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) třetí generace

V klinické praxi se léčba tyrozinkinázovými inhibitory EGFR vyznačuje rychlým nástupem účinku a vysokou četností léčebných odpovědí. Po tomto léčebně úspěšném období však u většiny nemocných dochází v průměru po 10–11 měsících terapie k nástupu rezistence na léč-

bu a k progresi nádoru. Možných mechanismů sekundární rezistence je celá řada – amplifikace receptoru pro růstový faktor hepatocytů (MET), amplifikace humánního epidermálního receptoru 2 (HER2), transformace na malobuněčný karcinom. Nejčastější příčinou (až v 60 %) získané rezistence k EGFR-TKI inhibitorům je mutace T790M. Tato mutace se nachází na exonu 20 genu EGFR a vede k záměně threoninu za methionin na pozici 790 kinázové domény receptoru. Vzniká tak překážka, která brání vazbě EGFR-TKI. Mutace navíc zvyšuje vazebnou afinitu EGFR k ATP a výsledkem je opět snížení efektu TKI (18).

Pro překonání získané rezistence byl vyvinut **osimertinib**. Před indikací léčby *osimertinibem* k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC je nutné stanovit přítomnost mutace T790M genu EGFR. Validovaný test má být proveden s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) získané ze vzorku plazmy. *Osimertinib* je perorální ireverzibilní inhibitor tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) s aktivačními mutacemi (EGFRm) a s rezistentní mutací T790M. *Osimertinib* je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinodem plic (NSCLC) s prokázanou mutací T790M receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) (18).

Bezpečnost a účinnost *osimertinibu* byla zkoumána v klinickém programu AURA. Ten se skládá ze tří studií, které hodnotí bezpečnost a účinnost *osimertinibu* u pacientů s pokročilým nebo metastatickým NSCLC s přítomností aktivačních mutací genu EGFR, kteří progredovali na léčbě inhibitory tyrozinkinázy (EGFR-TKI) a u kterých byla prokázána rezistentní mutace T790M (18).

V prosinci 2016 byly prezentovány na světovém kongresu o plicní rakovině (WCLC) výsledky studie fáze III, AURA3. Studie AURA3 je konfirmační randomizovaná, otevřená studie porovnávající TKI 3. generace, *osimertinib*, s chemoterapií založenou na platině u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s prokázanou mutací T790M, u kterých došlo k progresi při léčbě první linie inhibitory tyrozinkinázy. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (progression free survival, PFS) podle posouzení zkoušejícího. Dalšími parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (objective response rate, ORR), délka

Obr. 3. Primární cíl hodnocení ve studii AURA3: PFS (hodnocení zkoušející) (1, 2)

- Primární endpoint = analýza PFS (hodnoceno zkoušejícími): HR 0,30 (95% CI, 0,23 – 0,41), $p < 0,001$; medián PFS 10,1 vs. 4,4 měsíce
- Analýza PFS provedená nezávislou centrální komisí přinesla shodné výsledky s hodnocením zkoušejícími: HR 0,28 (95% CI, 0,20 – 0,38), $p < 0,001$; medián PFS 11,0 vs 4,2 měsíce

Obr. 4. Zlepšení PFS ve studii AURA3 bylo dosaženo i u pacientů s CNS metastázami při vstupu do studie

trvání odpovědi (duration of response, DoR) a celkové přežití (overall survival, OS) podle posouzení zkoušejícího (18).

Medián PFS byl statisticky signifikantně vyšší u skupiny pacientů léčených osimertinibem oproti chemoterapii – 10,1 vs. 4,4 měsíce (HR 0,30; 95 % CI: 0,23–0,41; $p < 0,001$) (obrázek 3).

Analýza provedená zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BICR) potvrdila medián PFS 11,0 vs. 4,2 měsíce ve prospěch osimertinibu (HR 0,28; 95 % CI: 0,20–0,38; $p < 0,001$). Významného zlepšení PFS s poměry rizik (HR) menšími než 0,50 ve prospěch pacientů užívajících osimertinib v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni chemoterapií, bylo dosaženo ve všech předem definovaných podskupinách, včetně etnického původu, věku, pohlaví, anamnézy kouření a typu mutace EGFR (18).

Míra objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) byla signifikantně vyšší u pacientů léčených osimertinibem oproti pemetrexedu s karbo – nebo cis-platinou – 71 vs. 31 % (OR: 5,39; 95 % CI: 3,47–8,48; $p < 0,001$). Délka trvání odpovědi (duration of response, DoR) na základě

posouzení zkoušejícího prokázala délku 9,7 měsíců (95 % CI, 8,3–11,6) ve skupině osimertinibu a 4,1 měsíců (95 % CI, 3,0–5,6) u pacientů léčených platinou s pemetrexedem. Do studie AURA3 mohli být zařazeni také pacienti s asymptomatickými metastázami CNS nevyžadujícími léčbu steroidy po dobu alespoň 4 týdnů před zahájením studijní léčby. Rovněž u této skupiny byl medián doby přežití bez progresse signifikantně vyšší ve skupině pacientů léčených osimertinibem – 8,5 vs. 4,2 měsíce (HR = 0,32; 95 % CI: 0,21–0,49; $p < 0,001$) výskytu (18), obrázek 4.

Inhibitory tyrozinikinázy jsou obecně dobře snášeny léky. Ve studiích fáze II (AURAex a AURA2) a fáze III (AURA3) byly zaznamenány tyto nežádoucí účinky: průjem (44 %), vyrážka (41 %), suchost kůže (29 %), poškození nehtů (27 %), pruritus (15 %), stomatitida (15 %), intersticiální plicní nemoc (3 %), keratitidy (0,9 %). Nejčastěji se závažnost těchto nežádoucích účinků pohybovala na stupni 1 a 2, výskyt příhod stupně 3 a vyšších byl nízký. Ke snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků u pacientů léčených osimertinibem se přistoupilo u 2,3 %

pacientů. K vysazení léčby v důsledku nežádoucích účinků nebo abnormálních laboratorních hodnot se přistoupilo u 6,5 % pacientů (18).

Vzhledem k profilu aktivity osimertinibu (běžné senzitivující mutace + rezistentní mutace T790M) bylo dalším logickým krokem ve vývoji molekuly ověření jejího účinku v první linii léčby u nemocných s nemalobuněčným karcinodem plic s mutacemi EGFR.

Na konferenci European Society for Medical Oncology (ESMO) v roce 2017 byla prezentována studie FLAURA, dvojité slepé studie fáze III hodnotící účinnost osimertinibu v první linii léčby oproti erlotinibu či gefitinibu u nemocných s mutacemi EGFR. Do studie bylo zařazeno 556 nemocných, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě osimertinibem 80 mg p.o. denně a gefitinibem 250 mg p.o. denně či erlotinibem 150 mg p.o. denně. Gefitinibem bylo léčeno 66 % nemocných, erlotinibem 34 %. Primárním cílem studie byla doba do progresse nemoci hodnocená zkoušejícím. Medián PFS byl 18,9 měsíce (15,2–21,4) v rameni s osimertinibem a 10,2 měsíce (9,6–11,1) v kontrolním rameni s gefitinibem či erlotinibem (HR 0,46, $p < 0,001$). Jedná se tedy o významný rozdíl 8,7 měsíce v PFS ve prospěch osimertinibu. V době analýzy nebylo možno pro nezralost dat hodnotit celkové přežívání nemocných. Nicméně po 18 měsících bylo naživu 83 % nemocných léčených osimertinibem a 71 % nemocných v kontrolním rameni. Z hlediska bezpečnosti byly získané údaje konzistentní s již dříve uváděnými daty. Intersticiální plicní choroba se vyskytla u 4 % nemocných léčených osimertinibem a u 2 % nemocných v kontrolním rameni (19).

Rociletinib je další selektivní inhibitor tyrozinikinázy s minimální aktivitou vůči receptoru wild-typu NSCLC. Ve studii fáze I/II (TIGER-X) byl rociletinib testován u nemocných se získanou rezistencí na první či druhou generaci EGFR TKI. V expanzní kohortě ve fázi II studie pak byli zařazováni výhradně nemocní s pozitivitou T790M. Testovaly se dávky 500, 625 a 750 mg rociletinibu dvakrát denně, maximální tolerovaná dávka nebyla nalezena. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3 byla hyperglykemie, která se vyskytla u 22 % léčených.

Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 59 % nemocných s pozitivitou T790M a 29 % pacientů bez mutace T790M. V další studii fáze II (TIGER-2) byli léčeni nemocní se získanou pozitivitou

T790M po předchozí léčbě EGFR TKI. Četnost léčebných odpovědí byla 30,2 % při použití dávky 625 mg a 23 % při dávce 500 mg. Kombinovaná nezávislá analýza výše provedených studií vykazovala ORR 45 % u T790M pozitivní populace a 17 % u T790M negativní populace. Na základě těchto výsledků byl zastaven nábor do studie a stažena žádost o registraci *rociletinibu* v Evropské unii (20).

Olmutinib je selektivní inhibitor EGFR s aktivitou proti T790M. Ve studii fáze I, provedené u korejských nemocných vykazoval v dávkách 75–1 200 mg denně ORR 58,8 %. Hlavní toxicita byla gastrointestinální (průjemy) a elevace hodnot aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), amylázy a lipázy. Pro další vývoj byla určena dávka 800 mg za den, kterou v následné studii fáze II u nemocných s pozitivitou T790M bylo dosaženo ORR 61 % a medián PFS 6,9 měsíce (19). Na základě těchto dat získal olmutinib v roce 2016 registraci v Jižní Koreji a byl zahájen rozsáhlý testovací program *olmutinibu* pod názvem ELUXA. Pro neočekávaný nárůst výskytu toxicity stupně 3 a 4 (epidermolýza) byl tento program nakonec zastaven (21).

Naquotinib je další ireverzibilní EGFR TKI s aktivitou proti T790M a omezenou aktivitou proti EGFR wild-typu NSCLC. V preklinických modelech prokázal aktivitu i proti buněčným liniím rezistentním na *osimertinib* a *rociletinib*.

V eskalační studii fáze I byly testovány dávky 25–600 mg/den, léčebných odpovědí bylo dosaženo až u dávek vyšších než 100 mg/den. Testovala se účinnost u T790M pozitivních i negativních nemocných, ORR u T790M pozitivních pacientů byla 80 %. Mezi nežádoucími účinky dominovaly průjem, nauzea, zvracení a trombocytopenie.

Ve studii s T790M pozitivními nemocnými byla použita dávka 300 mg a nemocní byli po léčbě EGFR TKI. Léčebná odpověď byla 30 % a medián PFS 6 měsíců. V současnosti probíhá studie fáze III (SOLAR), která porovnává *naquotinib* proti *erlotinibu/gefitinibu* v první linii léčby u nemocných s pokročilým EGFR mutovaným NSCLC (21).

Nazartinib je rovněž ireverzibilní EGFR TKI se specifickou aktivitou proti Del19, L858R a T790M a s minimální aktivitou proti wild-typu NSCLC. Ve studii fáze I byly testovány dávky 75–350 mg denně. Četnost léčebných odpovědí byla 46,9 %, míra kontroly nemoci (disease control rate, DCR) 87,1 % a medián PFS 9,7 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem, vyrážka a svědění (21).

Avininib je další molekula s aktivitou proti T790M a minimální aktivitou proti wild-typu NSCLC. Studie fáze I/II doposud probíhají, výsledky nejsou k dispozici (21).

Závěr

Rozpoznání role aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor, který má významnou úlohu v regulaci buněčného cyklu, v diferenciaci, proliferaci a přežívání buněk, a také zjištění, že u nemocných s NSCLC, u kterých se vyskytuje genetická abnormalita – mutace genu pro EGFR, je neúčinnější léčba tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) EGFR, patří mezi průlomové okamžiky v historii léčby NSCLC.

Již velkým pokrokem byl vývoj TKI první a druhé generace *gefitinibu*, *erlotinibu*, *afatinibu*, které jsou účinné u nemocných s NSCLC a přítomností aktivačních mutací genu EGFR, a které mají stanovenou úhradu v České republice. Velmi dobré výsledky byly dosaženy i ve studii s *dacomitinibem*.

Dalším průlom znamená příchod *osimertinibu*, který z testovaných inhibitorů EGFR třetí generace, které jsou účinné u nemocných s přítomností rezistentní mutace genu EGFR T790M generace zůstal pro klinické použití jako jediný. V České republice však není v květnu 2018 pro tento lék s jasným prediktorem stanovena úhrada.

V současné době probíhá celá řada studií, které jsou zaměřeny především na vývoj TKI účinných u nemocných s rezistentní mutací T790M.

LITERATURA

1. Dušek L, Malúšková D, Mužík J, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů plic, průdušnice a průdušek v České republice. *Onkol. Revue*, 8, 2016, Speciál; Současné trendy v léčbě karcinomu plic: 7–11.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer /American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244–285.
3. Laskin JJ, Sandler AB. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2005; 23(5): 427–442.
4. Skříčková J, Kolek V, a kol. Základy moderní pneumoonkologie. Druhé rozšířené vydání. Maxdorf, Praha 2017: 561 s.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–2139.
6. Chan AB, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and promise of the future. *Transl. Lung Cancer Res.* 2015; 4(1): 36–54.
7. Morgensztern, et al. Molecularly targeted therapies in Non-small cell lung cancer annual update 2014. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(1 0 1): S1–63.
8. Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(10): 947–957.
9. Douillard J, Ostoros G, Cobo M, et al. Efficacy, safety and tolerability results from a phase IV, open-label, single arm study

- of 1st-line gefitinib in Caucasian patients (PTS) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2013; 80: S31.
10. Skříčková J, Bortlíček Z, Hejduk K, et al. Gefitinib in front line treatment of patients with NSCLC in the Czech Republic: Analysis of 113 patients. *European Respiratory Journal* Munich, Germany, 2014; 44: 1–1.
11. 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.
12. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
13. Yang JCH, Schuler M, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, Phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr #LBA7500).
14. Wu Y. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, Phase III study of afatinib (A) vs. gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts.) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. (Abstract #8016) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 2, 2013. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr #8016).
15. Yang JCH, Sequist LV, Schuler M, et al. Overall survival in patients with advanced NSCLC harboring common (Del19/

- L858R) EGFR mutations: analysis of two large, open-label phase III studies of afatinib vs chemotherapy, LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6. *ASCO* 2014.
16. Park K, Tan E, Zhank L, et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). *ESMO Asia* 2015, Abstract LBA2_PR, prezentováno 20. 12., 16.30–18.00, Hall 406. Dostupné na <https://slide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5225/2015-12-20#2y6N0cj> (navštíveno 18. 1. 2016)
17. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(11): 1454–1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25.
18. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017; 376: 629–640.
19. Soria JC, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1–13.
20. Sequist LV, Soria JC, Camidge DR. Update to rociletinib data with the RECIST-confirmed response rate. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2296–2297.
21. Havel L. Tyrozinkinázové inhibitory EGFR třetí generace cílí na mutaci T790M v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. *Onkol Revue* 2018; 5(1): 1–9.