

# Erlotinib a nem kissejtes tüdőrák kezelésében

Ostoros Gyula, Döme Balázs

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

Előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákos (NSCLC) betegek nagy esetszámú multicentrikus placebo-kontrollos vizsgálatai alapján az epidermiális növekedési faktor-receptor tirozinkináz- (EGFR-TK) gátló szerek családjába tartozó erlotinib másod- és harmadvonalbeli kezelésként alkalmazva szignifikánsan javítja a betegek túlélését, biztonságosan alkalmazható, kiváló toxicitási profillal bír, így ebben az indikációban törzskönyvezést nyert az európai uniós országokban. Bár az erlotinib hatásmechanizmusa eltér a hagyományos citotoxikus kemoterápiától, továbbá a preklinikai vizsgálatok során az erlotinib és a citotoxikus kemoterápia együttes adásakor additív és szinergista hatást is kimutattak, a klinikai vizsgálatok során ezt megerősíteni még nem sikerült. Az erlotinib biológiai „target”-jének megfelelően toxicitási profilja eltér a citotoxikus kemoterápiától: hematológiai mellékhatás nem észlelhető, a bőrkiütés (rash) és a hasmenés jelentik a leggyakoribb mellékhatásokat. A rash mértéke a terápiás hatékonyság egyik indikátora. Több párhuzamos klinikai vizsgálat kutatja az erlotinib hatékonyságát adjuváns alkalmazásban, első vonalban adva, citotoxikus kemoterápiával intermittáló alkalmazási módszerben. Az alábbiakban összefoglaljuk az erlotinibvel összegejtött klinikai tapasztalatokat. *Magyar Onkológia 50:237–241, 2006*

Because erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) inhibitor, has been shown to be effective and well-tolerated as a second/third-line treatment in the therapy of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), this agent has been recently approved for human NSCLC therapy in the European Union. Although additive and synergistic effects of erlotinib and conventional chemotherapy were demonstrated in the combined regime preclinically, this has yet to be approved in the clinic. Since erlotinib and cytotoxic drugs have different biological targets, they have distinct side effects as well: erlotinib has no toxic effect on the bone marrow, but can cause diarrhea and rash, the latter being thought to be an indicator of the therapeutic efficacy. Several ongoing clinical trials are investigating the potential role of erlotinib in different settings in human NSCLC. This review intends to integrate our current knowledge on the erlotinib treatment in NSCLC. *Ostoros G, Döme B. Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. Hungarian Oncology 50:237–241, 2006*



## Bevezetés

Magyarország a tüdőrákos halálozás tekintetében világelső. A férfiaknál a tüdőrák incidenciájának növekedési üteme az utóbbi években megállt, a nőknél azonban töretlenül tovább gyorsul. A tüdőrákos betegek hosszú távú túlélési mutatói az utóbbi tíz évben jelentősen nem javultak, Európában a

tüdőrákos betegek öt éves túlélése tíz százalékra tehető. Előrelépés a rövidebb távú túlélési mutatók javulásában figyelhető meg. A gyógyulási esélyt még mindig a korai stádiumban történő reszekciós tüdőműtét jelenti. A betegség alattomosága, a szűrés megoldatlansága miatt a betegek csupán húsz-harminc százaléka kerül még reszekálható stádiumban felfedezésre. Az előrehaladott stádiumban a hagyományos citotoxikus kemoterápiával (CTC) a kezelés nélküli túlélés megduplázható, azonban a várható átlagos túlélés így sem éri el az egy évet. CTC-vel a terápiás eredmények már nem javíthatók. Új, forradalmi lehetőség a molekuláris célzott kemoterápia alkalmazása. A jelenleg vizsgált fő vegyületcsoportok az EGFR-TK- és angiogenezis-gátlók, a szignáltranszdukciót befo-

Közlésre érkezett: 2006. augusztus 16.  
Elfogadva: 2006. szeptember 18.

Levelezési cím: Dr. Ostoros Gyula,  
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet,  
IV. Tüdőosztály, 1529 Budapest, Pihenő út 1.,  
Tel.: 1-391-3213, Fax: 1-391-3223,  
e-mail: ostorosgyula@freemail.hu

lyásoló szerek, az apoptózis-induktorok, valamint az immunterápiás vegyületek (3, 11). A jövő a tumor genotípusának, fenotípusának, a betegség stádiumának, a beteg általános állapotának ismeretében kialakított személyre szabott terápia. Mivel az erlotinib nagy multicentrikus placebo-kontrollos vizsgálatok alapján másod- és harmadvonalbeli kezelésként alkalmazva a placebo-csoporthoz képest szignifikáns túlélést javító hatást mutat, ezen indikációban az EU-ban, így hazánkban is törzskönyvezést nyert. A továbbiakban az erlotinib hatásmechanizmusával, klinikai vizsgálatának eredményeivel és indikációs körével kapcsolatos ismeretek kerülnek összefoglalásra, valamint tárgyaljuk a lehetséges további alkalmazási területeket.

### **Az erlotinib hatásmechanizmusa**

Az EGFR-család négy különböző receptorból áll, melyek közül az EGFR1-nek (melyet általában EGFR-nek neveznek) és a HER-2-nek van klinikai jelentősége. E receptorok extracelluláris ligandkötő-, transzmembrán, és intracelluláris tirozinkináz aktivitású doménekkal rendelkeznek. Az egészséges sejtekben is működnek, a sejtek szaporodásához, differenciálódásához és túléléséhez szükséges jelek továbbításában játszanak szerepet. NSCLC esetén 30-80%-ban fordul elő EGFR-overexpresszió, mely rossz prognosztikai jelnek tekinthető. Az EGFR-TK-gátló vegyületek hatása intracellulárisan érvényesül, a már megindult jelátviteli folyamathoz szükséges TK enzim kompetitív gátlása révén, mely a sejtprolifrációt gátolja, apoptózist indukál (11).

### **Preklinikai vizsgálatok**

Az erlotinib egyaránt hatékony antitumor aktivitást mutatott tüdőrák xenograftokban önmagában alkalmazva, és citotoxikus szerekkel (cisplatin, doxorubicin, paclitaxel, gemcitabin) kombinálva. A preklinikai vizsgálatok NSCLC sejt kultúrában az erlotinib sugárérzékenyítő hatását is igazolták (2, 13).

#### *Fázis I vizsgálatok*

Egészséges önkénteseken vizsgálva a dózislimitáló toxicitás a hasmenés volt. A hasmenés tüneti szerekkel kezelhető 150 mg/nap dóziséig. A bőrtünetek (rash) minden dózisban megfigyelhetők voltak, de 150 mg/nap dóziséig közepes súlyosságú, tüneti kezeléssel befolyásolhatóak. Megfigyeltek fejfájást, mucositist, a transzamináz-értékek átmeneti emelkedését. A terápiás dózist a 150 mg/napi adagban állapították meg, napi egyszeri orális alkalmazással (9). A paclitaxel/carboplatin illetőleg a gemcitabin/cisplatin és az erlotinib együttes adásával semmiféle farmakokinetikai interakciót nem találtak.

#### *Fázis II vizsgálatok*

Előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegeknél, másod- és harmadvonalban vizsgálták az erlotinib

hatékonyságát. 57 beteg adatait elemezték. A terápiás válaszarány 12,3% volt, míg a betegség stabilizációja 38,6%-ban volt észlelhető. A medián túlélés 8,4 hónap, az egy éves túlélés 40% volt. A betegek a kezelést jól tolerálták, a rash és a hasmenés volt a leggyakoribb mellékhatás, mely döntően az I-II-es súlyossági kategóriába tartozott. A vizsgálattal igazolták, hogy az erlotinib hatékony az előzőleg már kezelt, előrehaladott stádiumba tartozó NSCLC esetén. Feltételezték, hogy az erlotinib-kezelésre adott terápiás válasz nem függ a megelőző kezelésektől, és hogy a rash megjelenése, súlyossági foka és a terápiás hatékonyság összefügg (12).

#### *Fázis III vizsgálatok*

Az erlotinib hatékonyságát placebo-kontrollos vizsgálatban elemezték első választásként alkalmazva gemcitabin/cisplatin illetőleg paclitaxel/carboplatin együttes alkalmazásakor (TRIBUTE és TALENT vizsgálatok). A vizsgálatokban 2216 előrehaladott stádiumú NSCLC-s beteg vett részt. Meglepetésre a vizsgálat értékelési végpontjaiban sem az átlagos, sem pedig a progressziómentes túlélésben nem mutatkozott különbség a placebo + CTC csoporthoz képest. Ezek alapján, a preklinikai vizsgálatok adataival ellentétben előrehaladott stádiumú NSCLC esetén nem rendelkezünk olyan bizonyítékkal, mely azt mutatná, hogy az első vonalban alkalmazott citotoxikus szerek és az EGFR-TK-gátlók együttes alkalmazása a terápiás hatékonyságot növelné. A TRIBUTE vizsgálat részanalízise szerint azoknál a betegeknél, akik sohasem dohányoztak és az erlotinib-csoportba kerültek, a medián túlélés 23 hónap volt. Ezzel szemben azok között, akik soha nem dohányoztak, de a paclitaxel/carboplatin-kezelés mellett placebo-t kaptak, a medián túlélés csupán 10 hónap volt (4, 8).

A BR.21-es jelű, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat során másod- és harmadvonalban elemezték az erlotinib-monoterápia hatékonyságát. A klinikai vizsgálatba összesen 731 beteget vontak be 2/1 arányú erlotinib-placebo randomizációval. A betegek megközelítően azonos arányban kaptak másod- illetve harmadvonalban erlotinibet. Mind a betegek általános állapota, mind a megelőző CTC-re adott terápiás válasz tekintetében, valamint a patológiai típusok megoszlásában az erlotinib- és a placebo-csoport arányai közel azonosak voltak. A terápiás válasz 9% volt. Az erlotinib alkalmazásakor a placebo-csoporthoz képest szignifikánsan javult a túlélés (6,7 hó versus 4,7 hó), a progressziómentes időtartam és a betegek életminősége is. Az egy éves túlélők aránya 31% versus 22% volt az erlotinib-csoport javára. A vizsgálat során bizonyítást nyert, hogy az erlotinib a placebo csoporttal szemben szignifikánsan meghosszabbítja a betegek túlélését, a progresszióig eltelt időtartamot, valamint javítja a betegek életminőségét. A leggyakoribb mellékhatások (rash, hasmenés) általában enyhék és tüneti terápiával jól befolyásolhatóak. A BR.21 az első olyan nagy betegszámmal végzett, placebo-

kontrollált klinikai vizsgálat, mely igazolta, hogy az erlotinib-kezelés során az előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegek élettartama szignifikánsan meghosszabbodik a placebo csoporthoz viszonyítva (14).

Korábbi klinikai vizsgálatok adataiból ismert, hogy a nők, az adenocarcinomás betegek (és kiváltképp a bronchioloalveolaris carcinómában szenvedők), a nem dohányzók és az ázsiaiak esetén az anti-EGFR-TK terápia (gefitinib, erlotinib) hatékonyabb, mint az egyéb betegcsoportokban. Ezért igen nagy tudományos feltűnést keltett az a felfedezés, mely szerint az EGFR-TK fehérjét kódoló génszakasz szekvenálásával (exon 19–21) kimutatott mutációk jelenléte előre jelezheti a gefitinib-kezelés sikerét (10). Több retrospektív esettanulmány is leírja az EGFR-mutációt jelző tumoros betegeknél a terápiás válasz javulását és a túlélés meghosszabbodását. Ezt a megfigyelést azonban a másod-, illetve harmadvonalban alkalmazott, placebo-kontrollált gefitinib vizsgálat (ISEL) utóelemzései nem támasztották alá (1).

A BR.21-es vizsgálatot is tüzetes elemzésnek vetették alá. Kimutatták, hogy a placebo-csoporttal szemben a férfiak és a planocelluláris carcinómában szenvedők esetén is megmarad a túlélési előny. A terápiás válasz magasabb volt az EGFR-mutációt mutató, az EGFR proteint overexpresszáló (IHC+), illetve a magas génkópia-számmal rendelkező tumoros esetén. A magas génkópiaszám esetén a különbség szignifikáns volt. Növekedett a túlélés (bár nem szignifikáns mértékben) az IHC+ tumorosok, ill. a magas génkópiaszámmal rendelkezők esetén. Érdekes, hogy az EGFR-mutációt mutató tumoros betegeknél nem volt kimutatható túlélési előny a vad típusal szemben. Úgy tűnik, hogy az EGFR-mutációt mutató tumoros esetén maga a betegség jobb prognózisú, és a jobb túlélési mutatók nem az EGFR-TK-gátlóval történő kezeléssel hozhatók összefüggésbe.

Jelenleg egyetlen prediktív marker sem bizonyított az erlotinib hatékonyságának egyértelmű prognosztizálásával kapcsolatban. A BR.21 vizsgálat analízise azonban azt jelezte, hogy az IHC-betegeknél (nincs EGFR-overexpresszió) nem volt kimutatható sem a terápiás válasz, sem pedig a túlélés tekintetében előny a placebo csoporthoz képest (14). Ezért az erlotinib-kezelés megkezdése előtt a betegek tumormintájában az EGFR-protein expressziójának meghatározása (a hatástalan kezelés kizárása céljából) indokolt lehet.

### *Futó és tervezett vizsgálatok (a jövő útjai)*

Első vonalban jelenleg egy fázis II vizsgálat elemzi az erlotinib hatékonyságát előrehaladott NSCLC-ben. 53 beteget vontak be a vizsgálatba, a terápiás válasz 23% volt, a medián túlélés 56 hét, a medián progresszióig eltelt idő 13 hét (6). Szintén fázis II vizsgálat kutatja első és második vonalban a bronchioloalveolaris tüdőcarcinoma előrehaladt stádiumában az erlotinib hatékonyságát. 84 beteg adatait elemzik. A medián túlélés 17 hónap, az 1 éves túlélés 71% volt. A TOPICAL fan-

tázianejú vizsgálatban első vonalban két éven át adnak olyan betegeknek erlotinib-monoterápiát, akiknél placebo, akikkel CTC nem jöhet szóba. Ismert, hogy a dohányosoknál a per os alkalmazott erlotinib felszívódási értékei kedvezőtlenebbek a nem dohányzókhoz képest. Egy tervezett vizsgálat összehasonlítja az erlotinib farmakokinetikáját dohányosok, illetve soha nem dohányzottak esetén, a dohányosoknál ugyanakkor dóziseszkálációt tervez. Vizsgálják az erlotinib és a CTC szekvenciális adásának lehetőségét első vonalban.

1700 III/B és IV-es stádiumú NSCLC-s beteget kívánnak bevonni a SATURN vizsgálatba. Négy ciklus platina-bázisú kemoterápia után randomizálják a betegeket. Az egyik csoport napi 150 mg erlotinibet kap per os, a másik csoport pedig placebo. A vizsgálat a betegség progressziójáig, és a nem tolerálható toxicitás észleléséig tart. Amennyiben az első vonalban alkalmazott CTC során a daganat progrediál, a randomizáció szerint az egyik csoport erlotinibet, a másik csoport (a vizsgáló döntése alapján) docetaxelt vagy pemetrexedet kap. Vizsgálni tervezik az erlotinibet adjuváns alkalmazásban, I/B–III/A stádiumú betegeknél, akik ablasztikus reszekciós műtéten estek át és megelőző adjuváns CTC-ben részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélési idő.

Az eddigi klinikai adatok azt mutatják, hogy az erlotinib előrehaladott stádiumú NSCLC-ben első vonalban is aktív, a pontos betegszelekció irányában azonban vizsgálatok folynak. Izgalmas kérdés az erlotinib és a CTC szekvenciális alkalmazása.

### **Következtetések**

Az eddig lezárult klinikai vizsgálatok az erlotinib hatékonyságát bizonyítják az NSCLC kezelésében. A BR.21-es vizsgálat alapján a világ számos országában, így Európában is törzskönyvezték az erlotinibet az előrehaladott stádiumú NSCLC terápiajában második és harmadik vonalban alkalmazva. Jelenleg a világon második vonalban a docetaxel, illetve a lezárult - a docetaxel és a pemetrexed hatékonyságát összevető - nemzetközi vizsgálat alapján a pemetrexed van törzskönyveztve (7). Kérdés, hogy az azonos indikációban adható három szer közül (docetaxel, pemetrexed, erlotinib) melyiket alkalmazzuk a klinikai gyakorlatban.

A három szer hatékonysága tekintetében adott indikációban nincs lényegi különbség. Toxicitási profiljuk azonban alapvetően különbözik egymástól. Míg a docetaxel és a pemetrexed lázas neutropéniát okozhat, az erlotinibnek nincs hematológiai mellékhatása, ugyanakkor bőrkiütést és hasmenést okozhat. Feltétlenül előnyt jelenthet az erlotinib javára a napi egyszeri per os alkalmazás. Az erlotinib-kezelés kedvező toxicitási profilja az időskorban való alkalmazás mellett szólhat. Fontos szempont a gyógyszerek napi klinikai gyakorlatban való elérhetősége, illetve a költséghatékonyság kérdése.

Az erlotinib jelenleg a világon az egyetlen gyógyszer, mely az NSCLC terápiájában harmadvonalon is alkalmazható.

Bár az NSCLC kezelésében jelenleg még forradalmi áttörés nem következett be, a terápiás lehetőségeink tárháza egy igen jelentős előrelépéssel gazdagodott, ez pedig a molekuláris célzott kezelés. Az erlotinib már a klinikai gyakorlatban is segítheti a tüdőrákos betegek gyógyítását.

## Irodalom

1. Blackhall F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 7:499-507, 2006
2. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 65:3328-3335, 2005
3. Döme B, Hendrix MJC, Paku S, et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer: pathomechanisms and therapeutic implications. *Am J Pathol* (in press)
4. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczena E. Result of a Phase III trial of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:617, Abstr. 7010, 2004
5. Giaccone G, Le Chevalier T, Thatcher N, et al. A Phase II study of erlotinib as first line treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol Suppl* 16, Abstr. 7073, 2005.
6. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:3235-3242, 2005
7. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589-1597, 2004
8. Herbst R, Prager D, Hermann R. TRIBUTE – A Phase III trial of erlotinib combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:617, Abstr. 7011, 2004
9. 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* 19:3267-3279, 2001
10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350:2129-2139, 2004
11. Ostoros Gy, Kovács G, Szondy K, Döme B. New therapies for non-small cell lung cancer. *Orvosi Hetilap* 146:1135-1141, 2005
12. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:3238-3247, 2004
13. Pollack VA, Savage DM, Baker DA, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor-associated tyrosine phosphorylation in human carcinomas with CP-358,774: dynamics of receptor inhibition in situ and antitumor effects in athymic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 291:739-748, 1999
14. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123-132, 2005