

VÁLTOZÁSOK A NEM-KISSEJTES TÜDŐRÁK DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS STRATÉGIÁJÁBAN

Ostoros Gyula¹, Döme Balázs¹, Strausz János¹, Tímár József²

¹Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, ²Semmelweis Egyetem, II. sz. Pathológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi években a nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésében vitathatatlan előrelépés figyelhető meg. A citotoxikus kemoterápia esetében a pemetrexed első- és másodvonalbeli alkalmazhatósága, a célzott terápia mind szélesebb körben, első- és másodvonalban történő bevezetése (bevacizumab, gefitinib, erlotinib), az adjuváns terápiai lehetőségek bővülése mind-mind a fejlődést reprezentálják. Újabb lehetőség a fenntartó (maintenance) terápia. A pemetrexed fenntartó terápia nem laphámsejtes túlsúlyú patológiai típus esetén bizonyított hatékonyságú. Az erlotinib fenntartó monoterápia, és nem laphámsejtes túlsúlyú betegnél a bevacizumab + erlotinib fenntartó terápia fázis négyes vizsgálatok alapján szintén előnyös hatásúak, statisztikailag szignifikáns túlélési előnnyel járnak. A célzott kezelési lehetőségek különböző terápiai vonalakba való beépülése felborítja a hagyományos citotoxikus kemoterápia kezelési vonalait, módosítva ezzel e szerek törzskönyvi előírásait. E változások irányelvekben való rögzítése és a finanszírozóval való egyeztetése sürgős, elengedhetetlen feladat. Célunk, hogy összefoglaljuk az utóbbi évben az NSCLC diagnosztikájában és kezelésében kialakult változásokat, bemutassuk a megváltozott terápiai algoritmust. Magyar Onkológia 54:137–143, 2010

Kulcsszavak: nem-kissejtes tüdőrák, kemoterápia, célzott terápia, molekuláris diagnosztika

Major advancements have been made in the clinical management of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the past decade. This development involved the introduction of pemetrexed and several targeted therapies (bevacizumab, erlotinib, gefitinib) in the first and second line treatments of NSCLC. Novel maintenance therapeutic strategies for NSCLC (erlotinib) and for non-squamous-NSCLC (pemetrexed, bevacizumab+erlotinib) have also been developed resulting in a significant improvement in patient's survival. These changes have modified registrations of various drugs and require continuous update of guidelines and reimbursement schemes as well. These advantages are based on refinement of differential diagnosis of NSCLC and on the development of molecular predictive markers. Our aim is to summarize the changes in the diagnosis and therapy of NSCLC and to present the altered therapeutic scheme. Ostoros G, Döme B, Strausz J, Tímár J. Changes in the diagnostic and therapeutic strategies of non-small cell lung cancer. Hungarian Oncology 54:137–143, 2010

Keywords: NSCLC, chemotherapy, targeted therapy, molecular diagnostics

Közlésre érkezett:
2010. április 27.

Elfogadva:
2010. május 20.

Levelezési cím:
Dr. Ostoros Gyula, PhD
Országos Korányi Tbc és
Pulmonológiai Intézet
1525 Budapest
Pihenő utca 1.
Telefon: (06-1) 391-3245
Fax: (06-1) 391-3247
E-mail:
ostorosgyula@freemail.hu

BEVEZETÉS

A fejlett országokban a tüdőrák incidenciájának trendje egyértelmű irányt mutat. Míg férfiak esetén stagnál vagy némileg csökkenő tendenciát mutat, addig a nők esetén töretlenül növekszik. Magyarországon ez a tendencia szintén megfigyelhető, bár a férfiak incidenciája még mindig több mint kétszerese a nőkének. Az USA-ban viszont már csaknem azonos a nemek aránya a tüdőrákosok között. Ennek oka egyrészt, hogy a nők esetén a dohányzási szokások hasonlóvá válnak a férfiakéhoz, másrészt, hogy a nem dohányzó nők esetében növekszik a tüdőrákok relatív gyakorisága (7).

A tüdőrák gyógyulási esélyei még mindig rosszak, a várható öt éves túlélés 10–15% között mozog.

A nők esetében ugyanakkor némileg jobbak a túlélési mutatók. Évente összességében mintegy 8000 új nem-kissejtes tüdőrákos eset (NSCLC, non-small cell lung cancer) fordul elő Magyarországon. Csúpn az ablasztikusan reszekált betegeknek van lehetőségük a gyógyulásra, ezek közül is elsősorban azoknak, akik komplex onkoterápiában részesülnek. Jelenleg már a klinikai gyakorlat része, hogy az I-es betegségstádiumot kivéve minden más stádiumban ajánlott a posztoperatív utókezelés, az adjuváns kemoterápia.

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy az NSCLC, mint önálló entitás nem állja meg a helyét. A kezelési stratégia figyelembevételénél alapvető a laphámsejtes és a nem

laphámsejtes kategória szétválasztása. A prognosztikus és prediktív markerek ma már a klinikumban is alkalmazhatóak, vagy a közeljövőben azzá válnak (2). A személyre szabott kezelés megtervezésével és megfelelő biomarkerek segítségével a kezelés prognózisát, illetőleg a kezelés hatékonyságát mérhetjük. A kutatási irányok új terápiás célpontok azonosítására, illetőleg ezek egymással és a citotoxikus kemoterápiával való kombinálására irányulnak.

PROGNOSZTIKUS ÉS PREDIKTÍV MARKEREK: ÚJ DIAGNOSZTIKA

Szöveti altípusok jelentősége

Az NSCLC differenciáldiagnosztikája jelentős változáson ment keresztül az elmúlt évtizedekben, nem utolsósorban annak köszönhetően, hogy a szövettani altípusnak terápiát meghatározó szerepe lett. Ennek megfelelően nagy jelentősége van az NSCLC kategórián belül a pontos altípus azonosításának, amely a műtéti anyagokból viszonylag könnyen megvalósítható, míg a kis biopsziákból illetve citológiai mintákból csak nagy nehézségek árán van lehetőség az altípus pontos meghatározására, mivel az NSCLC szövettanilag egy heterogén betegségecsoport, és egyes altípusai gyakran nem tisztán, hanem keverten jelennek meg. Ennek megfelelően a műtéti mintából több területről is el kell végezni a kimetszést (3–8 blokk javasolt). Ezt értelemszerűen általában nem lehet elvégezni a bronchoscopos biopsziákban, még kevésbé megvalósítható az endo- vagy transbronchialis citológiai minták esetében (8).

A szövettani altípus meghatározásánál jelenleg legnagyobb a jelentősége az adenocarcinoma csoport pontos meghatározásának. Ehhez nincs szükség feltétlenül immunhisztokémiára, hiszen mucinfestéssel, mint pl. az alcianékéfestés, a nyákcseppek kimutatása elegendő lehet. A laphámrák alcsoport azonosítása gyakorlatilag nagy biztonsággal a citokeratinprofil illetve a p63-státusz meghatározása révén valósítható meg, míg a nagysejtes carcinoma csoporton belül a neuroendokrin variáns azonosítása is csak immunhisztokémiával, neuroendokrin markerek kimutatásával lehetséges.

Az adenocarcinoma alcsoport szintén heterogén, amelyen belül is klinikailag prognosztikus értékű altípusok azonosíthatók, mint pl. a broncho-alveolaris variáns. A tisztán broncho-alveolaris carcinoma gyakorlatilag in situ carcinoma csoportnak tekinthető. A broncho-alveolaris carcinoma jelleggel rendelkező adenocarcinoma csoport külön entitás lett az adenocarcinoma csoporton belül. Hasonlóan jelentősége lehet a mucinosus variánsnak, hiszen ennek a molekuláris genetikai sajátosságai eltérnek a többi variánsától (20).

Prognosztikai faktorok

A molekuláris markerek tekintetében két gén expressziójának van kulcsszerepe az NSCLC prognosztikájában és predikciójában (terápiás érzékenység meghatározásában); az EGFR- és a KRAS-génstátusznak.

A laphámrák alcsoportban a KRAS-mutáció gyakorisága 5% körül van, míg az EGFR-é nagyon ritka, hasonlóan az EGFR gén amplifikációjához. Az adenocarcinoma csoportban az EGFR gén mutációjának gyakorisága Európában 10–15%-ra tehető (13), a gén amplifikációja pedig kb. 10%-os gyakoriságú. A KRAS-mutáció gyakorisága közel 30%. EGFR-géneltéréssel a többi szövettani alcsoportban nem kell számolni. A KRAS-mutáció emellett még a nagysejtes tüdőrákokban fordul elő, alacsonyabb gyakorisággal.

Az EGFR és KRAS gén hibájának prognosztikus szerepéről egyértelmű adatok állnak rendelkezésre. Míg a KRAS-mutáns státusz egyik NSCLC-altípus esetében sem önálló prognosztikus tényező, az EGFR-mutáns állapot egyértelműen kedvező prognosztikus jelentőséggel bír (20).

Klinikai jelentősége lehet még a Met onkogén amplifikációjának, amely az adenocarcinoma alcsoportban néhány százalék gyakorisággal mutatható ki.

Prediktív faktorok

A KRAS-mutáns státusz a citotoxikus terápiákkal szembeni érzékenység független negatív prediktív faktorának tekinthető tüdőrák esetében (10, 16), míg az EGFR-mutáns státusz ilyen irányú szerepe nem ismert.

Célzott terápiák prediktív tényezői

Az NSCLC esetén használt célzott terápiák két kategóriáját használják a klinikai gyakorlatban: az angiogenezisgátló anti-VEGF monoklonális antitestet, a bevacizumabot, illetőleg az EGFR-tirozinkináz-gátló kis molekulású szereket. Az Avastin terápia szempontjából nem ismert a szövettani altípus(ok) prediktív értéke, míg az EGFR-gátló szerek esetében az adenocarcinoma altípusnak van pozitív prediktív ereje.

Az EGFR-tirozinkináz-gátló alkalmazása esetében a KRAS-mutáns státusznak illetve az EGFR-génhibának a megléte fontos prediktív tényező. Ami a KRAS-mutáns státuszt illeti, a retro- és prospektív klinikai vizsgálatok esetében közel 1000 beteg esetében elemezték EGFR-tirozinkináz-gátló alkalmazása esetén a KRAS-státuszt NSCLC-ben, és a nagy esetszámú tanulmányok átvizsgálása során a mutáns KRAS-t hordozó daganatok esetében csak elvétve észleltek klinikai választ (10, 16). Ennek alapján megállapítható, hogy a KRAS-mutáns státusz az EGFR-tirozinkináz-gátlók alkalmazásának negatív prediktív tényezője.

Az EGFR szempontjából három marker vizsgálata került sor: EGFR-proteinexpresszió, melyet immunhisztokémiával lehet vizsgálni, EGFR-génamplifikáció, illetve az EGFR gén tirozinkináz doménjének mutációi.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az EGFR protein expressziója megbízhatatlan pozitív prediktív faktor az NSCLC tirozinkináz-gátlók iránti érzékenysége szempontjából, aminek hátterében elsősorban a standardizálatlan meghatározási módszerek állhatnak (5). Az EGFR gén valódi amplifikációja viszonylag ritka jelenség NSCLC-ben. Adenocarcinómában, ahol a leggyakrabban fordul elő, 10% alatt van. Ugyanakkor a megemelkedett kópiaszám gyakrabban fordul elő, amelynek biztonságga történő kimutatása azonban metodikailag sokkal nehezebb, kiértékelésére pedig különböző módszereket ajánlottak (5). Ezeket a vizsgálatokat viszonylag nagy számú sejten kell elvégezni (>100). A dagatok heterogenitása is meghatározó jelentőségű lehet. Összefoglalva, csak a klinikai vizsgálatok egy kisebb részében sikerült igazolni a megemelkedett kópiaszám és az EGFR-tirozinkináz-gátlók iránti érzékenység pozitív prediktív szerepét. Nagy valószínűséggel ezért nem szerepel ennek meghatározása egyik gyógyszer törzskönyvi leírataiban sem.

Az EGFR gén tirozinkináz doménjének mutációi az EGFR-tirozinkináz-gátlók iránti érzékenység szempontjából meghatározó jelentőségűek: a gén 18-as, 19-es, 20-as és 21-es exonjában mutathatók ki ilyen génhibák, ezek közül leggyakoribbak a 19-es és a 21-es exon mutációi. Dominálón a 19-es exon deléciója fordul elő a 746–753 régióban, ennél sokkal ritkább a 21-es exon 858-as kodonjának pontmutációja. E két génhiba egyértelműen aktiváló jellegű, hasonlóan a ritkán előforduló 18-as exon 719-es kodonjának mutációjához (4). Ezzel szemben a 20-as exon 790-es kodonjának génhibája rezisztencia-mutációnak tekinthető.

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy a legmagasabb pozitív prediktív értéke a 19-es exon deléciójának van az EGFR-tirozinkináz-gátló iránti érzékenység szempontjából, ezt követi a 21-es exon 858-as pontmutációja, míg erős negatív prediktív ereje a 20-as exon 790-es kodon mutációjának van (4, 6).

A klinikailag alkalmazható tirozinkináz-gátlók közül az Iressa (gefitinib) törzskönyvi leírataiban szerepel alkalmazásának feltételeként az EGFR gén aktiváló mutációjának kimutatása.

Az EGFR- illetve KRAS-génhibák molekuláris diagnosztikájának alapelvei

KRAS-mutáció vizsgálata

Bevezetésként meg kell említeni, hogy a KRAS-mutáció meghatározásának elvégzésére európai szakmai irányelv áll rendelkezésre, amelyet a vastagbélrák KRAS-mutációs státuszának meghatározására készí-

tett az Európai Patológus Társaság (21), melyet a hazai Patológiai Szakmai Kollégium is átvett (9). Ez a szakmai ajánlás meghatározta az ilyen diagnosztikai eljárást végző laboratóriumokkal szemben támasztott feltételeket. Ennek alapja, hogy a molekuláris diagnosztikai laboratóriumnak rendelkeznie kell a szükséges infrastruktúrával, és molekuláris diagnosztikai végzettséggel rendelkező szakembernek kell azt irányítania. A laboratóriummal szemben támasztott követelmény módszertanilag az, hogy 95%-os biztonsággal kell elvégezni a DNS-kinyerést a beküldött mintákból és 97%-os sikert kell elérni a helyes KRAS-mutációs státusz felállításában. Ezek az ajánlások azonban elsősorban a műtéti preparátumokból történt diagnosztikára vonatkoznak. NSCLC esetében hasonlóan szigorú feltételeket nem lehet alkalmazni a transbronchialis biopsziák és citológiai minták esetében. Miután az ajánlás nem határoz meg konkrét metodikát, amivel a vizsgálatot el kell végezni, az adott molekuláris diagnosztikai laboratóriumban használt módszer érzékenységét meg kell határozni, referenciamódszerként alkalmazva a direkt szekvenálást. Minden laboratóriumnak meg kell határoznia azt a küszöbértéket, ahol a mutáns allél ki tudja mutatni a vad típusú allél jelenlétében. Az ajánlás felhívja a figyelmet a DNS-kinyerési metodikák sajátosságaira, illetve meghatározza, hogy milyen minimális tumorszövet-arány mellett lehet sikeresen elvégezni a mutáció kimutatását. Rámutat a kontamináció megelőzésének szükségességére és meghatározza a KRAS-mutációs vizsgálat leletével szemben támasztott követelményeket. Ezt az OECD molekuláris genetikai tesztek leleteire vonatkozó útmutatásainak megfelelően kell elkészíteni. A leletben szerepeltetni kell a beteg és a vizsgálatot kérő klinikusok nevét, betegazonosítóját, a beküldő intézményt, a primer tumor diagnózisát, az azt felállító patológus nevét, a diagnózis időpontját. Jelezni kell a KRAS-mutáció vizsgálatának indokát, meg kell adni a minta típusát, amelyből a vizsgálatot elvégezték, és abban a tumorszövet %-os arányát. Amennyiben a vizsgálat során a beküldött minta megsemmisül, pl. mert a nukleinsav-izoláláshoz szükség van a teljes mintára, annak diagnosztikailag releváns tartalmát digitális formában kell rögzíteni. Meg kell adni a KRAS-mutáció meghatározásának módszerét, annak szenzitivitását és specifitását az adott laboratóriumban, közölni kell a vizsgálati eredményt, nyilatkozni kell arról, hogy vad vagy mutáns a KRAS gén, amelyet minimálisan a 12-es, 13-as kodonra nézve kell megadni. Végül a klinikus számára értékelni kell az eredményt.

EGFR-mutáció vizsgálata

A fenti alapelvek számos pontja alkalmazható az EGFR-mutációs vizsgálatra is. Sajnálatos módon jelenleg nem rendelkezünk még európai ajánlással az EGFR-mutáció vizsgálatára. Az ASCO az EGFR geneti-

kai vizsgálatára nézve adott ki szakmai ajánlást, amely a klinikai vizsgálatokban történő meghatározás körülményeire nézve nyújt iránymutatást (3). Ebből számos hasonló a KRAS-mutáció meghatározásának alapelveihez, számos azonban ezektől eltér. Ezen ASCO ajánlásban a daganat heterogenitására nézve is nyilatkozni kell. Ennek következtében javasolt, hogy műtéti minta esetén legalább három reprezentatív területről történjen mintavétel. A különböző mintatípusok között az ajánlás a szöveti blokkot preferálja. Amennyiben sejtszuspenzió áll rendelkezésre, a citospinnel készített sejtblokkot javasolja használni. A minimálisan szükséges tumorsejtszámot is meghatározza az ajánlás: 1–2 mm² nagyságú területről javasolja minimálisan elvégezni a vizsgálatot műtéti minta esetében, ami sejtszámra vonatkoztatva ezres nagyságrendű daganatsejt vizsgálatát jelenti. Megjegyzi az ajánlás, hogy direkt szekvenálás alkalmazása esetén 50–70%-os tumorsejt-arányt tart szükségesnek, illetőleg az ez alatti arány esetén makro- illetve mikrodisszekciót javasol. A fixálások tekintetében nyilatkozik arról, hogy 10%-os neutrális pufferolt formalint és paraffin-beágyazást tekint relevánsnak. Minden egyéb fixálási variánst kerülendőnek tart.

Az EGFR-mutációs vizsgálat szempontjából a direkt szekvenálást tekinti standardizált módszernek, amelynek elvégzéséhez makro- illetve mikrodisszekcióra is szükség lehet attól függően, hogy milyen a tumor/normális szövet aránya. Az ajánlás szerint ismételt PCR-reakciókkal és ismételt szekvenálásokkal kell verifikálni a mutációs státuszt, aminek egyik oka az, hogy a fixálás szekvenálási artefaktumokat produkálhat. Az ajánlás nagy érzékenységgű alternatív előszűrési módszerek alkalmazását is elfogadhatónak tartja a direkt szekvenálás előtt. Kérdés ezek után még az EGFR-mutációk körének meghatározása. Miután az aktiváló mutáció meghatározását kell elvégezni, a 19-es és 21-es exon eltéréseire nézve kötelező nyilatkozni minimálisan az EGFR mutációs státuszára vonatkozóan.

EGFR- és/vagy KRAS-mutáció vizsgálata

Az EGFR- illetve a KRAS-génhiba meghatározásának szekvenciájára nézve szintén nem rendelkezünk módszertani ajánlásokkal Európában. A negatív illetve pozitív prediktív tényezők sorrendjét befolyásolhatja, hogy első-, vagy sokadik vonalban alkalmazott célzott terápiáról van-e szó. Újabb ajánlások szerint első lépés lehet a KRAS-mutációs státusz meghatározása, amelyet a KRAS vad típusú esetekben az EGFR-mutációs státusz meghatározása követhet, majd egyéb genetikai eltérések meghatározása is szóba jöhet (10).

Első vonalú kezelés alkalmazása esetén a gefitinib ilyen irányú törzskönyvezése miatt értelemszerűen az EGFR-mutációs státusz meghatározása lehet elsődleges, és EGFR vad típus esetén második lépésben szükség lehet a KRAS-mutációs státusz meghatározására is.

ELŐRELEPÉS A CITOTOXIKUS KEMOTERÁPIA TERÉN

Bár NSCLC-ben a kutatási irányok szinte kizárólagosan a célzott kezelésekre fókuszálnak, jelentős változást hozott a kezelési stratégia felállításában a pemetrexed indikációs körének megtalálása. Kimutatták, hogy NSCLC szövettani mintákban szignifikánsan magasabb volt a timidilátszintáz (TS) szintje laphámsejtes rákban, mint adenocarcinómában. A preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a TS magas szintje esetén csökkent a pemetrexed iránti érzékenység. Egy nagy esetszámú III. fázisú vizsgálat (pemetrexed versus docetaxel NSCLC másodvonali kezelésében) retrospektív analízise azt mutatta, hogy a betegek túlélési ideje és a progresszióig eltelt idő szignifikánsan különbözött az NSCLC laphámsejtes illetőleg nem laphámsejtes formáiban. Egy másik lezárult III. fázisú vizsgálat a pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin kezelések hatékonyságát vetette össze első vonalban lokálisan előrehaladott és előrehaladott stádiumban NSCLC esetén. Ez volt az első prospektív III. fázisú NSCLC vizsgálat, amely vizsgálta a különböző platina-kombinációk hatékonyságát a különböző patológiai altípusokban (18). Szignifikáns összefüggés volt megfigyelhető a különböző patológiai típusok és a pemetrexed/cisplatin kezelés hatékonysága között. A pemetrexed/cisplatin kezelés szignifikánsan hosszabb túlélést biztosított adenocarcinoma és nagysejtes carcinoma esetén, összehasonlítva azt a gemcitabine/cisplatin kezeléssel. Bebizonyosodott, hogy a nem laphámsejtes túlsúlyú daganatokban a pemetrexed/cisplatin kezelés hatékonyabb, mint a gemcitabine/cisplatin terápia (19). Egy még újabb klinikai vizsgálat az első vonalbeli platina-bázisú kemoterápia után azonnal megkezdett fenntartó pemetrexed szignifikáns túlélést javító hatását igazolta szintén nem laphámsejtes túlsúlyú NSCLC esetén (1).

ELŐRELEPÉS A CÉLZOTT KEMOTERÁPIA TERÉN

Ahogy az a korábbiakban már említésre került, mint a legtöbb szolid daganattípus esetében, úgy az NSCLC tekintetében is a kutatási irányok fókuszpontja a célzott terápia. Számos nagy beteganyagban végzett randomizált prospektív klinikai vizsgálat mondott csődöt, amikor első vonalban a kombinált platina-bázisú citotoxikus kemoterápiát adták együtt célzott terápiával. Azonban a sorra jelentkező negatív eredmények mellett három klinikai vizsgálat is alátámasztotta az alkalmazott célzott terápia hatékonyságát.

A FLEX vizsgálat az EGFR elleni antitest, a cetuximab hatékonyságát vizsgálta vinorelbin/platina kombinációval EGFR proteint expresszáló daganatoknál, függetlenül a patológiai altípustól (14). A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. Azok a betegek, akik a citotoxikus kemoterápia mellett cetuximabot is kaptak,

összevetve a csupán citotoxikus kemoterápiás csoporttal, szignifikáns túlélési előnyt mutattak. Azonban az Európai Törzskönyvezési Hatóság (EMA) mégsem törzskönyvezte a cetuximabot ebben az indikációban. Indoklása szerint a viszonylag csekély túlélési esély és a jelentkező toxicitás nem áll arányban egymással. A FLEX vizsgálat retrospektív analízise azt mutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során bőrkiütés („skin rash”) jelentkezett, a túlélés megduplázódott, szemben azokéval, akiknél a bőrkiütés elmaradt. Nem lehet azonban jelenleg tudni, hogy ez a „természetes biomarker” prognosztikus vagy prediktív értékkel, vagy esetleg mindkettővel bír-e. A colorectalis carcinomákban a cetuximab KRAS vad típus esetén hatékony. A FLEX vizsgálat biomarker-analízise sem a KRAS-mutációval, sem egyéb biomarkerrel nem tudta a cetuximab hatékonyságát összefüggésbe hozni. E mögött számos ok feltételezhető. Egyrészt a colorectalis carcinomák döntően nem dohányzással asszociáltak, másrészt esetükben adenocarcinoma típussal találkozunk csupán, szemben az NSCLC patológiai heterogenitásával. Összevetve úgy tűnik, hogy a cetuximab helyének keresése az NSCLC terápiájában még folyik, így jelenleg Európában csak klinikai vizsgálatok keretén belül adható első vonalban, citotoxikus terápiával kombinálva.

A bevacizumab egy rekombináns humanizált vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF-A) elleni monoklonális antitest. Két nagy fázis III vizsgálat igazolta hatékonyságát mind a teljes túlélés (E1599) (17), mind pedig a progressziómentes túlélés (AVAIL) (15) tekintetében, nem laphámsejtes túlsúlyú NSCLC esetén. A bevacizumabot paclitaxel/carboplatin, illetőleg gemcitabine/cisplatin citotoxikus kemoterápiás szerekkel együtt adták, majd a citotoxikus kezelés befejezése után a betegség progressziójáig tovább folytatták. Megjegyzendő, hogy a bevacizumab hatékonysága az adenocarcinoma csoportban volt a legkifejezettebb. A fenti két vizsgálat alapján a bevacizumab törzskönyvezést nyert első vonalbeli terápiában lokálisan kiterjedt, illetőleg kiterjedt stádiumú, nem laphámsejtes túlsúlyú NSCLC esetében progresszióig adva.

A 2009-es évben zárult le az IPASS vizsgálat (11), mely jelentős változást hozott az adenocarcinomás tüdőrákos betegek kezelésének filozófiájában. Lokálisan előrehaladott és előrehaladott stádiumú betegek kerültek be a vizsgálatba, akik soha nem dohányoztak, vagy dohányzási előzményükben a dohányzás elhagyása legalább 15 éve történt, és a dohányzási indexük (PY) nem lehetett több mint 10. Két csoportot képeztek. Az egyik csoportban a betegek gefitinib (szájon át szedendő, EGFR-tirozinkináz-gátló (TKI)) monoterápiában részesültek (napi 1 tablettát (250 mg) szedtek), a másik csoportban a betegek a hagyományos paclitaxel/carboplatin citotoxikus kemoterápiát kapták. A vizsgálat elsődleges célpontja a progressziómentes túlélés volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a genetikai vizsgálat alapján a tumorban EGFR-mutáció mutatkozott (nem dohányzóknál, ill. korábban keveset dohányzók esetén, illetőleg

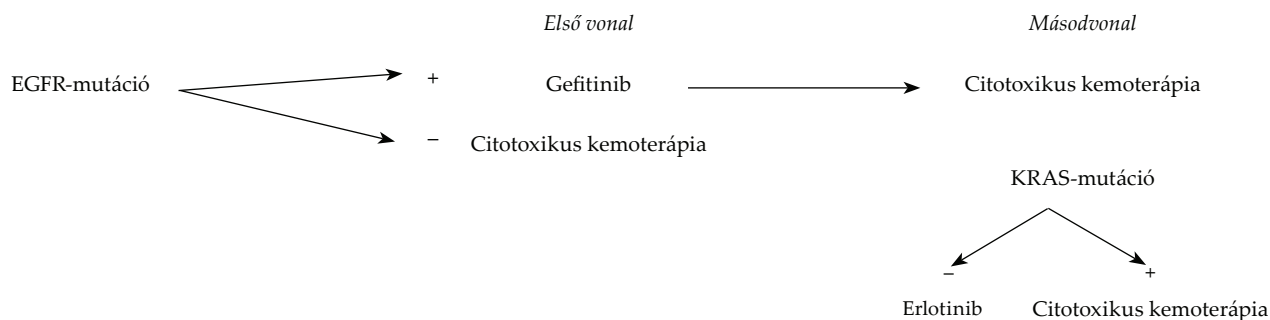
olyanoknál, akik már régen elhagyták a dohányzást, magas az EGFR-mutációs arány) a progressziómentes túlélés extrém magas volt (9,5 hónap), párosulva eddig soha nem tapasztaltan nagy tumorválaszadási aránnyal (response rate: 70% fölött), mely jó életminőséggel is párosult. E vizsgálat bebizonyította, hogy az EGFR-mutáció jelentős prediktív biomarker mind a progressziómentes túlélés, mind pedig a terápiás válasz tekintetében a gefitinib versus carboplatin/paclitaxel első vonalbeli terápia esetén. E vizsgálat alapján az Európai Törzskönyvezési Hatóság minden terápiás vonalban törzskönyvezte a gefitinibet, amennyiben a daganat aktiváló EGFR-mutációt hordoz. E lehetőség nyilvánvaló áttörés az első vonalbeli kezeléseket tekintetében, hiszen egy nagyhatékonyságú, napi egy alkalommal szedendő, előnyös mellékhatásprofilal rendelkező, orálisan adható gyógyszer kerülhet sikeres alkalmazásra.

Másod- illetve harmadvonalbeli célzott terápiás lehetőség a szintén EGFR-TKI erlotinib. A Br 21-es vizsgálat NSCLC-ben szelekció nélkül elemezte placebo-kontrolláltan az erlotinib hatékonyságát. A placebo-kontroll csoporthoz képest szignifikáns túlélési előny mutatkozott az erlotinibbel kezelték javára, függetlenül az NSCLC patológiai alcsoportoktól, biomarkerstátusztól. Számos későbbi megfigyelés, illetve kisebb klinikai vizsgálat is jelezte, hogy KRAS-mutáció esetén az EGFR-TKI kezelés során terápiás válasz nem mutatkozik. Jelenleg széles körben elfogadott, hogy a KRAS-mutáció fennállása rezisztenciát jelez az EGFR-TKI-kezeléssel szemben. Az erlotinib-terápia hatékony EGFR- és KRAS-mutációt nem hordozó daganatok esetén is. E két mutáció együttes jelenléte csaknem kizárt. Logikus lehetőség a KRAS vad típusú (nem mutáns) adenocarcinomás betegek erlotinib-kezelése másod- illetve harmadvonalban, kizárva a rezisztenciát jelező KRAS-mutációval rendelkezőket. A magyarországi MOTIVATE vizsgálatba a fenti szelekciós kritériumoknak megfelelő betegek kerültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt. Az interim analízis szerint, a törzskönyvezési Br 21-es vizsgálatlal, illetve a fázis IV-es TRUST vizsgálatlal összevetve, az erlotinib kiváló progressziómentes túlélést okozott, kiváltképp másodvonalon, jó általános állapotú betegeknél (7,7 hónap) (12). Hazánkban jelenleg lokálisan előrehaladott és előrehaladott stádiumú adenocarcinomás betegnél másod- ill. harmadvonalban KRAS vad típusú, illetve aktiváló EGFR-mutációt hordozó betegek esetén finanszírozott az erlotinib-monoterápia, megelőző kezelés(ek) sikertelensége után.

MEGVÁLTOZOTT TERÁPIÁS ALGORITMUS

Laphámsejtes carcinoma

Laphámsejtes carcinoma esetén a terápiás algoritmusban a magyarországi finanszírozási helyzetben lényeges változás nincs. Első vonalban platina-bázisú, kettős



1. ábra. Az NSCLC terápiájának új algoritmus

kombinációjú kemoterápia alkalmazása indokolt. Progresszió esetén docetaxel másodvonalbeli monoterápia adása szükséges. Harmadvonalban terápiás lehetőség nincs.

Nem laphámsejtes carcinoma

- **Első vonal:** Nem laphámsejtes túlsúlyú carcinoma esetén első vonalban új lehetőség a pemetrexed/cisplatin terápia alkalmazása.

Adenocarcinoma esetén a leghatékonyabb a platina-bázisú kettős kombinációjú citotoxikus kemoterápiához hozzáadott bevacizumab-kezelés. Négy ciklus citotoxikus kemoterápia adása után a bevacizumab-kezelés progresszióig folytatható.

Aktiváló EGFR-mutációt hordozó adenocarcinoma esetén első vonalban a gefitinib-monoterápia a legjobb lehetséges választás (megjegyezzük, hogy laphámsejtes carcinoma esetén az EGFR aktiváló mutációja igen ritka).

- **Másodvonal:** Nem laphámsejtes túlsúlyú carcinoma esetén pemetrexed-monoterápia adható.

KRAS-mutációt nem hordozó, vagy aktiváló EGFR-mutációval rendelkező adenocarcinoma esetén erlotinib-monoterápia javasolható.

Aktiváló EGFR-mutációval rendelkező adenocarcinoma esetén adható gefitinib-monoterápia.

Egyéb esetekben docetaxel-monoterápia javasolható.

Amennyiben a beteg első vonalban gefitinib-monoterápiát kapott, másodvonalban (a citotoxikus kemoterápia tekintetében első vonalnak számít) platina-bázisú kemoterápia adható.

- **Harmadvonal:** KRAS-mutációt nem hordozó vagy aktiváló EGFR-mutációval rendelkező adenocarcinoma esetén erlotinib-monoterápia javasolható.

Platina-bázisú kemoterápia, illetőleg EGFR-TKI (gefitinib vagy erlotinib) terápia után progrediáló adenocarcinoma esetén pemetrexed-monoterápia alkalmazható (másodvonal a citotoxikus kemoterápia tekintetében).

Megjegyzés: a citotoxikus és a célzott kemoterápiás vonalak törzskönyvi és finanszírozási értelemben nem keverhetők, mivel így azok értelmezhetetlenné válnak.

FENNTARTÓ (MAINTENANCE) TERÁPIA

Nem laphámsejtes túlsúlyú carcinómában a platina-bázisú első vonalbeli citotoxikus kemoterápia befejezése után közvetlenül adott fenntartó (korai másodvonal) pemetrexed-kezelés szignifikáns túlélési előnyt biztosít, így ez is új lehetőséget teremt a terápiás arzenálban.

A közelmúltban az Európai Törzskönyvezési Hatóság (EMA) fenntartó (korai másodvonal) kezelésben törzskönyvezte az erlotinibet, négy ciklus platina-bázisú kemoterápia után, betegségstabilizáció esetén.

KÖVETKEZTETÉS

NSCLC-ben az individualizált terápia megjelenése alapvető változásokat hozott magával. A prognosztikus és a prediktív markerek megfelelő alkalmazása, az NSCLC patológiai altípusainak megfelelő (molekuláris) klaszifikációja, a biomarkerek megfelelő értelmezése teszi a gyógyító feladatát komplexebbé, árnyaltabbá (1. ábra). Bár jelenleg még az NSCLC terápiájának eredményessége elmarad más, sikeresen kezelhető szolid daganatokétól, lassan elérhetővé válik, hogy az előrehaladott stádiumú NSCLC-t évtizedes lefolyású krónikus kórképpé formáljuk, miközben a betegek számára jó életminőséget tudunk nyújtani.

IRODALOM

1. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374:1432–1440, 2009
2. Coate LE, John T, Tsao MS, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 10:1001–1010, 2009
3. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 26:983–994, 2008
4. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 28:24–31, 2009
5. Gupta R, Dastane AM, McKenna R, Jr, Marchevsky AM. The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: review of current „best evidence“ with meta-analysis. *Hum Pathol* 40:356–365, 2009

6. Horn L, Pao W. EML4-ALK: Homing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:4232–4235, 2009
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71–96, 2008
8. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology* 54:12–27, 2009
9. Kopper L, Tímár J. A KRAS mutációjának hazai körvizsgálata (validálási vizsgálat). *Magyar Onkológia* 53:361–366, 2009
10. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakoupi D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 9:962–972, 2008
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957, 2009
12. Ostoros G, Sárosi V, Losonczy G, et al. The effectiveness of erlotinib (Tarceva) treatment in KRAS negative lung adenocarcinomas – preliminary results of an observational cohort study. *Eur J Cancer Suppl* 7/2, 559, 2009
13. Pintér F, Pápay J, Almási A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J Mol Diag* 10:160–168, 2008
14. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al, and the FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373:1525–1531, 2009
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 27:1227–1234, 2009
16. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 6:201–205, 2009
17. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542–2550, 2006
18. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 14:253–263, 2009
19. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543–3551, 2008
20. Tímár J, Fillinger J. Pathology of lung cancer: histology, cytology, immunohistochemistry and molecular pathology. *European Respiratory Monograph* 48: Interventional Pulmonology, EDU-9919, 2010 (in press)
21. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for European quality assurance program. *Virchows Arch* 453:417–431, 2008