

# EGFR-tirozinkináz-inhibitorok alkalmazása tüdőrákban: szenzitivitás és rezisztencia

Moldvay Judit<sup>1</sup>, Peták István<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, MTA Pathobiokémiai Munkacsoport, <sup>3</sup>KPS Diagnosztikai Központ, Budapest

*A tüdőtumorkok személyre szabott kezelése a transzlációs kutatás egyik legizgalmasabb területe, és emellett a pulmonológusok, onkológusok, patológusok és molekuláris biológusok gyümölcsöző együttműködésének meggyőzően szép példája. Az alábbiakban a klinikus-patólogus és molekuláris biológus-farmakológus kérdés-felelet párbeszédén keresztül áttekintjük a tüdőrák molekuláris célzott terápiájának legfőbb gyakorlati kérdéseit, különös tekintettel az EGFR-tirozinkináz-gátló kezelésekre, az EGFR aktiváló mutációkra, valamint a primer és a szerzett rezisztenciákra. Magyar Onkológia 56:38-49, 2012*

**Kulcsszavak:** tüdőrák, molekuláris célzott terápia, EGFR-TKI, EGFR aktiváló mutáció, EGFR rezisztenciamutáció

*Tailored therapy in lung cancer is one of the most exciting fields in translational research and also a nice example of fruitful collaboration between pulmonologists, clinical oncologists, pathologists and molecular biologists. This article, through a dialogue between a pathologist-clinician and a molecular biologist-pharmacologist, gives an overview about the most important questions on molecular targeted therapy in clinical practice, especially, EGFR-TKI treatment, EGFR activating mutations, as well as primary and acquired resistance.*

Moldvay J, Peták I. EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer management: sensitivity and resistance. Hungarian Oncology 56:38-49, 2012

**Keywords:** lung cancer, molecular targeted therapy, EGFR-TKI, EGFR activating mutation, EGFR resistance mutation

## BEVEZETÉS

Az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedők kezelése tüdőgyógyásznak és onkológusnak egyaránt valódi kihívást jelent. Az elmúlt években az EGFR (epidermal growth factor receptor) gátló kezelésekkel megjelent reménysugarakat elhalványította, hogy a betegeknek csak igen kis százaléka (10–15%) reagált kedvezően a terápiára. 2004-ben látott napvilágot az a nagy horderejű felfedezés, amely szerint az EGFR gén kinázdoménjének bizonyos aktiváló mutációit hordozó nem-kissejtes tüdőrákok (NSCLC) egy része rend-

kívüli érzékenységet mutat az EGFR-t gátló gefitinibbel és erlotinibbel szemben (25, 38). Még ugyanebben az évben Magyarországon is megtörtént az első ismerten EGFR-mutáns és génamplifikált tüdőrákos beteg molekuláris diagnosztika által irányított kezelése (48). Az aktiváló mutációk az ATP-kötő hely körül következnek be, részben, mint kis delációk (746–753 régióban) vagy aminosavcserevel járó mutációk (L858R, L861Q, G719C), és azon túl, hogy fokozott kinázaktivitást hoznak létre, fokozzák a tirozinkináz-gátlók (tyrosine kinase inhibitor = TKI) kapcsolódását a receptorhoz. Ezek a megfigyelések megalapozták a tüdő-

Levelezési cím: Dr. Moldvay Judit, Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika. Telefon: +36 30 253-8757, fax: +36 1 214 2498, e-mail: drmoldvay@hotmail.com

rákban szenvedők molekuláris célzott és egyénre szabott terápiáját. Saját kutatási eredményeink alapján a mutáns EGFR gátlásához egy nagyságrenddel alacsonyabb EGFR-gátló koncentráció szükséges, mint a vad típusú EGFR gátlásához (61). Napjainkban nem-kissejtes tüdőrákban az EGFR-TKI-kezelés két szere, amelyekkel a legtöbb klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, az erlotinib (OSI-744, Tarceva®, Roche) és a gefitinib (ZD 1839, Iressa®, AstraZeneca). Mindkettő per os alkalmazható anilinokinazolin-származék kismolekula, amely az adenozin-trifoszfáttal versengve gátolja az EGFR-tirozinkinázt, ily módon megakadályozza az EGFR autofoszforilációját és aktivációját. A daganatszövetben kimutatott EGFR aktiváló mutáció az EGFR-TKI-k terápiás hatékonyságát jelző pozitív prediktív faktor, míg ezzel szemben a daganat K-RAS-mutáció pozitivitása e terápia szempontjából negatív prediktív értékkel bír (39, 45). Európai, adenocarcinomás betegekben az EGFR-mutáció gyakorisága 10–15%, a K-RAS-mutációé pedig 20–30% (43, 45, 37).

## KÉRDÉSEK ÉS VÁLASZOK

1.) Napjainkban mind a gefitinib, mind pedig az erlotinib alkalmazhatóságának alapfeltétele bizonyos molekuláris biológiai vizsgálat elvégzése. A gefitinib EGFR aktiváló mutációt hordozó, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdőrákban javasolt első-, másod- vagy harmadvonalbeli kezelésként. Az erlotinib a legfrissebb EMEA törzskönyv szerint szintén adható EGFR-mutáns nem-kissejtes tüdőrákban. Hazánkban jelenleg K-RAS-mutációt nem hordozó, vagy EGFR aktiváló mutációra pozitív daganatok másod- illetve harmadvonalbeli kezelésére szolgál, várható azonban elsővonalbeli alkalmazhatósága is a közeljövőben. A törzskönyvezéshez legközelebb álló új generációs EGFR-gátló afatinib (BIBW2992) esetében még nem ismertek az esetleges alkalmazás pontos feltételei.

*Amennyiben mindhárom szer esetében lehetővé válik az alkalmazás, akkor EGFR aktiváló mutáció-pozitív inoperábilis NSCLC esetében mi alapján döntünk, hogy gefitinibet, erlotinibet vagy afatinibet adunk-e?*

### Rövidítések:

**NSCLC:** non-small cell lung cancer, **EGFR:** epidermal growth factor receptor, **TKI:** tyrosine kinase inhibitor, **K-RAS:** Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, **HER:** human epidermal growth factor receptor, **VEGFR:** vascular endothelial growth factor receptor, **ALK:** anaplastic lymphoma kinase, **MET:** mesenchymal-epithelial transition factor, **mTOR:** mammalian target of rapamycin, **c-KIT:** stem cell factor receptor, **HSP:** heat shock protein, **Flt3:** Fms like tyrosine kinase 3, **IGF-1R:** insulin-like growth factor-1 receptor, **TTF1:** thyroid transcription factor-1, **FGFR:** fibroblast growth factor receptor

Mindenekelőtt fontos leszögeznünk, hogy mindhárom EGFR-gátló rendkívül hatékonyan gátolja az EGFR mutáns és vad típusú változatát (61). A bevezetőben említett molekuláris biológiai és farmakológiai okokból adódóan azonban mindhárom gátlószer esetében az EGFR-mutáns alcsoportban tapasztalható a legjelentősebb terápiás hatás. Bár az adenocarcinoma alcsoportban az EGFR-mutációk nagyságrendileg gyakoribbak, mint a laphámrákokban, az EGFR-gátlók az EGFR-mutáns laphámrákokban is hatásosak lehetnek, és a törzskönyvi előírásuk sem szűkíti le az alkalmazásukat adenocarcinomára. Mindkét szer, a gefitinib és az erlotinib is alkalmazható laphámrákokban is, az adenocarcinoma szűkítés csak a magyarországi OEP-finanszírozásra vonatkozik. Ez különösen kritikus kérdés lehet akkor, amikor nem áll rendelkezésre megfelelő méretű minta a biztos szövettani típus meghatározásához. Ilyenkor Magyarországon is szerencsésebb lenne a mutáció jelenlétéhez kötni a kezelés finanszírozását. A legfrissebb nemzetközi ajánlás szerint az EGFR-vizsgálat csak akkor nem ajánlott (bár nem tiltott), ha a laphámrák szövettani vizsgálattal egyértelműen bizonyított (58). A klinikai gyakorlatban különösen nem dohányzó betegek esetében merülhet fel ez a kérdés, hiszen nem dohányzók között az EGFR-mutációk aránya rendkívül magas (ázsiai betegekben 45%, európai betegekben 40%). Az erlotinib indikációjakor alkalmazott K-RAS-mutáció kizárás szintén nem szerepel a törzskönyvben, csak az OEP által előírt, de ez esetben molekuláris biológiai szempontból indokolt kritérium. Az EGFR fehérjeszintű, mennyiségi kimutatása immunhisztokémiával a korábbi módszerek és értékelés alkalmazásával nem prediktív értékű és felesleges mindhárom említett EGFR-TKI esetében (43).

Első vonalban az EGFR-mutáns betegeknek adható gefitinib és erlotinib közötti választás nehéz kérdés lesz a jövőben, mert mind a két gyógyszer rendkívül hatékony ebben a betegcsoportban. Mindkét hatóanyag szelektíven, nanomoláris koncentrációkban gátolja a mutáns EGFR enzimet. Ezen belül is a 19-es exon delécióit tartalmazó enzim egy fokkal még érzékenyebb, mint a 21-es exon pontmutációját hordozó (61). Mindkét hatóanyag esetében klinikailag is gyakoribb a komplett remisszió (akár 50%) a 19-es exon mutánsok esetében (43). A különbség az alkalmazott dózisokban van. Az erlotinib esetében alkalmazott maximálisan tolerálható dózisonál in vivo gátlódik a vad típusú EGFR receptorok többsége, míg a gefitinib esetében a maximálisan tolerálható dózis ötödrésze az alkalmazott dózis, ami a mutáns EGFR gátlására elégséges, de a vad típusú enzim gátlására kevésbé. Ez magyarázza a mellékhatásokban lévő különbségeket is, hiszen az erlotinib esetében kétszer gyakoribbak a súlyosabb bőr- és gasztrointesztinális mellékhatások (49, 56). Ugyanakkor feltételezhetjük, hogy a gyógyszer

rosszabb felszívódása, vagy a beteg gyengébb compliance-e kevésbé veszélyezteti az erlotinib daganatellenes hatását, mint a gefitinibét. A gyógyszer kiválasztásakor tehát a beteg klinikai paramétereit és a mutáció típusát is érdemes figyelembe venni, hogy a lehető legnagyobb terápiás hatást a lehető legkisebb mellékhatások mellett érjük el.

Két gyógyszerrel végzett független – nem párhuzamos, nem „head to head” – klinikai vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása a diagnosztikán alapú klinikai vizsgálatoknál különösen veszélyes, mert gyakran nem felismert variábilis tényező a centrális laboratórium által alkalmazott diagnosztikai módszer. Nem szabad elfelejtenünk azt a tudománytörténetileg is emlékezetes eredményt, amikor az erlotinib BR21-es vizsgálatának retrospektív analízise során az EGFR-mutáns betegek terápiás válaszaránya 16%-nak bizonyult, majd később kiderült, hogy ezért az arányért a molekuláris vizsgálatokat végző amerikai laboratórium metodikai hibája volt a felelős (59, 71). Remélhetőleg ekkora hibák ritkán következnek be, de 10–20% terápiás válasz variancia sokszor lehet a diagnosztikai módszer következménye. Kérdés például, hogy a két EGFR-TKI-val végzett klinikai vizsgálatok eredményei miért szórnak az EGFR-mutáns populációban. Az IPASS vizsgálatban a gefitinib 70% terápiás válaszarányt ért el (15), az erlotinib esetében az OPTIMAL vizsgálatban 83% válaszarányról számoltak be (70), míg az EURTAC-ban az interim analízis „csak” 55%-ról (46). Ezzel szemben saját elemzésünk gyakorlatilag teljes, 100%-os korrelációt talált a gefitinib- és az erlotinib-kezelésre adott terápiás válasz és az EGFR-mutációk jelenléte között (43).

Az erlotinib- vagy gefitinib-kezelés során kialakuló másodlagos rezisztencia hátterében az esetek 50%-ában a T790M rezisztenciamutáció áll (40). A T790M mutáció az aktiváló mutációt hordozó EGFR enzim erlotinib- és gefitinibérzékenységét is jelentősen csökkenti (61). Az afatinib azonban képes gátolni a T790M mutációt tartalmazó rezisztens fehérjét is (24). Kezdetben úgy gondoltuk, hogy a T790M az EGFR-TKI-kezelés előtt a daganatok csak pár százalékában fordul elő és csak másodlagosan alakul ki. Nagy érzékenységű módszerekkel azonban a daganatsejtek pár százalékában kimutatható a T790M az adenocarcinómák 38%-ában még a kezelés előtt (26, 35). Azokban az esetekben, amikor a T790M kimutatható volt, a progressziómentes túlélés szignifikánsan rövidebb volt, mint azokban az esetekben, amikor nem (7,7 vs. 16,5 hónap) (26). A jövő fontos kérdése, hogy azoknál a betegeknek, akiknél az aktiváló mutációk mellett primeren kimutatható a T790M mutáció is, előnyösebb lenne-e afatinib-kezelést választani már elsővonalas kezelésként. Még pontosabban feltéve a kérdést, hány százalékos T790M mutáció esetében nem érdemes első vonalban erlotinibet vagy gefitinibet

alkalmaznunk? Egy olyan beteg esetében például, ahol a tumorsejtek csak 1%-ában van jelen a T790M, jelentős hatást várhatunk erlotinibre és gefitinibre is, amit majd egy rezisztenciamutációban is hatásos kezeléssel lehet folytatni rezisztencia kialakulásakor. Lehet ugyanakkor, hogy ilyen szer elsővonalbeli alkalmazása lesz a megfelelő választás egy 30%-ban T790M mutáns beteg esetében.

Az erlotinibre és gefitinibre kialakuló másodlagos rezisztencia másik mechanizmusa a MET amplifikációja, mely az esetek 20%-ában mutatható ki (4, 8). Az ilyen tumorokról is kiderült, hogy MET-amplifikált klónok már a gefitinib- vagy az erlotinib-kezelés megkezdése előtt jelen lehetnek (60). A kérdés az lesz, hogy ezekben az esetekben azonnal kombináljuk az EGFR-gátlókat MET-gátlókkal, vagy a kombinációt csak a másodlagos rezisztencia leküzdésére használjuk.

2.) Az EGFR-mutáció-pozitív daganatokban alkalmazott elsővonalbeli Iressa-kezelés hatékonyságát a csak ázsiai, nem dohányzó, adenocarcinómában szenvedő betegeket bevonó IPASS vizsgálat igazolta, amelynek során szignifikánsan hosszabb PFS igazolódott a standard kemoterápiához képest (15, 29). Erlotinib esetében az európai EURTAC vizsgálat interim analízise már bizonyította az EGFR-mutáció-pozitív betegekben a molekuláris célzott terápia szignifikáns terápiás előnyét (46). Az erlotinib azonban továbbra is alkalmazható a nem EGFR-mutáns betegek kezelésére is, illetve az EGFR-mutáns betegek esetében sem egységes a terápiás válasz időtartama. Az EGFR-TKI-kezelésekkor megfigyelhető terápiás választ az alábbi – klinikai tapasztalaton alapuló – besorolás szerint csoportosíthatjuk:

- i. a daganat eleve nem reagál;
- ii. a daganat reagál, ám >3 hónap, de <9 hónap múlva a betegség progresszió;
- iii. a daganat reagál, a betegség progressziója >9 hónap múlva következik be.

*Van-e különbség a daganatos progresszióért felelős rezisztenciamechanizmusokban a fenti három csoport között, és befolyásolja-e a további terápiát, hogy a progresszió milyen hosszú eredményes EGFR-TKI-kezelés mellett következett be?*

ad i. A primer teljes rezisztencia leggyakoribb oka, hogy az adott daganat növekedése független az EGFR aktivitásától. A legismertebb mechanizmus a „downstream” jelátviteli gének, ezen belül is a K-RAS aktiváló mutációja, amely szövettani altípustól függően 5–35% (laphámadenocarcinoma) gyakorisággal mutáns, és ezek a daganatok rendkívül kis mértékben érzékenyek az EGFR-gátló

kezelésre (6). Az EGFR-út vonal további komponensei, a BRAF (5%) és a PIK3CA (10%) vastagbél daganatokban már ismert negatív prediktív markerek (42). Újra felfedezett független onkogén az ALK, amely transzlokációk révén aktiválódik az adenocarcinómák 4–7%-ában, és kölcsönösen kizárja az EGFR-mutációk jelenlétét, ami arra utal, hogy szintén EGFR-független növekedést képes fenntartani (51). A receptorok szintjén alternatív jelátvitelt hozhat létre a MET aktiváló mutációi vagy amplifikációja révén (5–10%), hasonló a HER-2-höz, amelynek aktiváló mutációja és amplifikációja egyaránt előfordul (5–10%) (4, 62). Ritkán, de a KIT aktiváló mutációi is előfordulnak (19). Annál gyakoribb az FGFR amplifikációja (20%) laphámrákokban (12). Amennyiben összeadjuk ezeket a százalékokat, akkor az elég jó egyezést mutat azzal az 50%-kal, amilyen arányban tapasztalható progresszió a kezelés első három hónapjában mindkét EGFR-gátló esetében.

ad ii. A középső csoportban egyrészt az EGFR vad típusú, de pl. amplifikált vagy magas génekópiaszámú esetek lehetnek. A magas génekópiaszám az esetek 40%-ában fordul elő adenocarcinómákban (43). A magas génekópiaszámot pozitív biomarkerként többször azonosították (7). A másik lehetőség, hogy aktiváló EGFR-mutáció van jelen, azonban ennek típusa nem az EGFR-gátlók fokozott hatékonyságával összefüggésben lévő mutáció. A harmadik lehetőség, hogy érzékenyítő EGFR-mutáció van jelen, de a kezelés megkezdésekor már jelentős az aránya annak a tumorsejtklónnak, amelyik tartalmazza a másodlagos rezisztenciáért felelős EGFR-mutációt vagy a MET-amplifikációt (26, 60). Ez azért jelentős megfigyelés, mert ha eleve „elrendeltetett” a rezisztencia mechanizmusa, akkor a rezisztens sejtek aránya meghatározhatja a terápiás válasz maximumát. Ennek ismerete lehetőséget adna arra is, hogy már az első vonalban a rezisztens sejtekre ható készítményt (pl. afatinibet), készítmény-kombinációt alkalmazzuk, vagy a recidíva esetében újabb mintavétel nélkül válasszuk ki a megfelelő következő gyógyszeres kezelést (pl. MET-gátlót).

ad iii. A harmadik – rendkívül hosszán, és gyakran komplett remisszióval reagáló – csoportba tartoznak azok a daganatok, amelyekben a 21-es és 19-es exon deléciója igazolható, és rezisztenciamutációk nincsenek vagy csak kis arányban vannak jelen. Különleges helyzet áll elő, amikor a mutáns allél esetleg amplifikált is. Ez egy rendkívül erős onkogéndependenciát hozhat létre. Ilyen molekuláris típusba tartozott az az EGFR-mutáció- és –amplifikáció-pozitív tumorban szenvedő beteg, aki több mint 5 éven át volt remisszióban multiplex agyi metasztázisokból (48).

3.) Inoperábilis tüdőrák miatt Magyarországon évente kb. 3000 új beteg részesül kemoterápiás kezelésben, másodvonalbeli kezelésre pedig e betegek egyharmadában

kerül sor (1). K-RAS-mutáció-negatív (ismeretlen EGFR-mutációs státuszú) NSCLC másodvonalbeli kezelése során hasonló terápiás válaszvariációk figyelhetők meg, természetesen azonban az elsővonalbeli kezeléstől különböző gyakorisági arányban.

*Van-e különbség a több hónapos PFS-sel, illetve a több éves PFS-sel reagáló betegcsoportok között a rezisztenciamechanizmusok szempontjából, függően attól, hogy kemonaivként, vagy kemoterápiát követően kapták az EGFR-TKI-kezelést?*

Amikor sikeres fázis II vizsgálatok után 2003-ban az elsővonalú kemoterápiával kombinált EGFR-TKI-kezelések megbuktak fázis II-ben, akkor létezett olyan hipotézis, hogy előzetes kemoterápia szükséges ahhoz, hogy az „EGFR-gátlókra érzékeny” sejt populáció kiszekelődjön. Azóta fény derült az EGFR-mutációk prediktív értékére, és az újabb vizsgálati eredmények alapján úgy gondoljuk, hogy nem változik az EGFR-mutáns tüdő daganatok EGFR-TKI-érzékenysége az azt megelőző kemoterápiás kezeléstől (15, 70). A molekuláris célzott terápia hatásmechanizmusa igen nagymértékben eltér a citotoxikus kezelésektől. Az elsővonalbeli alkalmazásuk azért indokolt, mert nagyon jó életminőséget biztosítanak a beteg számára, sőt igen rossz állapotú, kemoterápiára már nem alkalmas beteg állapota is sokat javulhat (23). Ezáltal progresszió esetén is egy sokkal jobb pozícióból indul a kemoterápiás kezelés, ami talán megmagyarázza ezeknek a betegeknek a hosszú (3 év) medián túlélését. Biológiai teljesen jogos felvetés az is, hogy ilyenkor az EGFR-TKI-kezelést tekintjük nulladik vonalnak és utána kezdődjön az elsővonalas citotoxikus kezelés.

Az EGFR-TKI-kezelések kemoterápia-függetlenségéből az is adódik, hogy az első vonalban adott kemoterápia után második vonalban sem várhatunk nagyobb terápiás választ, illetve a kérdésre konkrétan válaszolva, nem változnak a rezisztencia esélyei, illetve mechanizmusai. Tehát a K-RAS mellett az EGFR meghatározása ekkor is fontos lehet, hiszen a másod- és harmadvonalas stratégia kialakításához értékes információt nyújt.

4.) A közelmúltig az előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedőknél a terápia meghatározásához elegendő volt a daganat kissejtes vagy nem-kissejtes tüdőrák csoportba sorolása, ezzel szemben manapság egyes kemoterápiás szerek, mint pl. a pemetrexed alkalmazhatóságához minimum a „nem-laphámrák” citológiai vagy szövettani diagnózis fennállása szükséges. Az a tény, hogy az EGFR-TKI-kezelés különösen a tüdő-adenocarcinómák egyes altípusaiban hatékony, az adenocarcinómák gőr-

cső alá vételét és új adenocarcinoma-klasszifikáció megalkotását vonta maga után (58). Bár az EGFR-TKI-kezelések tárgyalásakor elsősorban a nem dohányzó nők adenocarcinomáira, azon belül is az EGFR aktiváló mutációval bíró daganatokra összpontosítunk, nem szabad megfeledkezni arról, hogy ilyen genetikai eltérés férfiakban, dohányosokban (dohányos férfiakban akár 7–8%-ban), illetve kb. 3–5%-ban tüdőlaphámrákokban is előfordulhat (10). Ez a tény számos szakmai, gazdasági és etikai kérdést (co-payment, igazságossági elvek) is felvet, hiszen hazánkban a tüdőlaphámrák molekuláris analízise jelenleg a nem közfinanszírozott kategóriába esik. Ugyanakkor az ilyen ritka esetekben a kevert szövettani típus igen gyakori.

*Van-e különbség a terápiás stratégia szempontjából az EGFR-mutáció-pozitív adenocarcinómák és laphámrák között?*

A törzskönyv gefitinib és az erlotinib esetében sem tesz különbséget a két szövettani altípus között. Tehát EGFR aktiváló mutáció esetében mindkét készítmény alkalmazható első vonalban. A laphámrákokban azonban az EGFR-mutációk ritkábban fordulnak elő. Legutóbb Miyamae és munkatársai 5,6%-ban mutattak ki exon 19-es mutációt laphámrákokban (28). Két esetben az esetet utólag adenocarcinómának minősítették át, de három esetben az immunhisztokémiai vizsgálatok is megerősítették a laphámrák besorolást.

A személyre szabott gyógyászat előretörésével ugyanakkor újra kell értékelnünk, mit tartunk „ritkának”. Ma már elértük, hogy 4–7% ALK/EML4 transzlokáció esetére törzskönyveztek célzott gyógyszert.

Az erlotinib és a gefitinib törzskönyve a nem-kissejtes tüdőrákokra vonatkozik, de a szakirodalom szerint kissejtes tüdőrákban is hasonló arányban – 122-ből 5 esetben, azaz 4%-ban – előfordulnak az EGFR aktiváló mutációi (55). (Nota bene! Hazánkban évente kb. 1000 új kissejtes tüdőrákot diagnosztizálnak.) Korábban egy másik független munkacsoport nem dohányzó betegek kissejtes tüdőrákjában mutatott ki EGFR-mutációkat (69). A Sanger adatbázis 297 vizsgált esetéből 14 eset (5%) tartalmazott mutációt. Két független tanulmány pedig sikeres EGFR-gátló kezeléssel számolt be EGFR-mutáció-pozitív kissejtes tüdőrákokban (2, 36). Törzskönyvi módosítás nélkül azonban ezeknek a betegeknek csak klinikai vizsgálatban van lehetőségük ilyen terápiára.

Egyre több bizonyíték van tehát arra, hogy az EGFR aktiváló mutációk szövettani típustól függetlenül előrejelzik a terápiás választ. Felmerül továbbá annak szükségessége, különösen citológiai minták esetén, hogy amennyiben a molekuláris vizsgálatok EGFR-mutációt mutatnak ki, a sejttípusba sorolás felülvizsgálatát érdemes elvégezni.

Jelenleg az OEP az erlotinib esetében leszűkítette a finanszírozást a K-RAS-mutáció-negatív vagy EGFR-mutáns adenocarcinomás betegekre, ezért az EGFR-mutáció meghatározása nem történik bizonytalan szövettani besorolású vagy laphámrákos esetekben a közfinanszírozású rendszerben. A beteg ezekben az esetekben csak önerőből tudja megszerezni ezt a diagnosztikai információt a daganatáról. Kétségtelenül minden új eljárás, kezelés bevezetésekor van egy olyan átmeneti időszak, amikor az már elérhető, de nem közfinanszírozott. Ebben az átmeneti periódusban fontos szerepe van a magánfinanszírozásnak. Nagyon fontos azonban, hogy az ezt vállaló betegek anyagi erőforrásai tudományosan meglapozott diagnosztikus és/vagy terápiás módszerekre fordítódjanak.

5.) Az EGFR-TKI-kezelés mellett bekövetkező nagyfokú regresszió esetén a későbbi progresszió többnyire másodlagos mutációk kialakulása miatt következik be. E rezisztenciámutációk ugyanakkor csak kisebb sejtcsoportokat érintenek, a sejtek többsége továbbra is hordozza az aktiváló EGFR-mutációt. Az elmúlt években számos esetet közöltek mind erlotinibbel, mind pedig gefitinibbel, amelyek során az EGFR-TKI-kezelésre kezdetben jól reagáló betegeknél progresszió esetén kemoterápiát alkalmaztak, majd az ezt követő újabb progresszió során visszaadták az EGFR-TKI-t, amelyre újabb látványos javulás következett be (5, 21, 34, 63).

*Reindukció valamennyi EGFR-TKI esetében (irreverzibilis EGFR-TKI-gátlóknál is) indokolt lehet? Reindukció megkísérlése kezdeti EGFR aktiváló mutációhoz kötött?*

A reindukciós kezelés rendkívül izgalmas jelenség daganatbiológiailag is. A daganat-öszejt elmélet magyarázatot adhat erre. Amennyiben valamennyi daganatsejtben jelen van az érzékenyítő EGFR-mutáció, akkor sem lehet a gyakorlatban az összes daganatsejtet elpusztítani EGFR-TKI-vel, mert a daganat-öszejt(-szerű) sejtek különböző rezisztenciamechanizmusokkal rendelkeznek (pl. multidrug-rezisztencia fehérjék közül az MDR1 és ABCG2). A gefitinib és az erlotinib szubsztrátjai ezeknek a pumpáknak, tehát nem jutnak be a daganat-öszejtekbe (13). Saját kutatási eredményeink is megerősítették ezt. A 100% EGFR-mutáns sejtvonalak esetében is megfigyelhető, hogy bár nanomoláris koncentrációkban 90%-os növekedésgátlást érnek el az EGFR-TKI-terápiával, a klonalitätsi tesztben nagyon sok klón túléli a kezelést.

A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy míg a daganatprogresszió során a rezisztencia mechanizmusáért a daganat tömegében a második T790M mutáció a felelős, addig a daganat-öszejtek e nélkül is túlélnek. A rezisztens mutáns sejtek

afatinibbel vagy kemoterápiával történő elpusztítása esetén a daganat-összejtekből kialakuló újabb tumor újra az eredeti EGFR-érzékeny lehet.

A reindukciós terápia nem kötött EGFR aktiváló mutációhoz, azonban csak ezekben az esetekben várhatunk jelentős választ. A EGFR-TKI-rezisztencia esetén segítséget jelent, ha tudunk új mintát venni és meghatározzuk a rezisztencia mechanizmusát. Amennyiben T790M igazolódik, akkor mindenképpen az afatinib a választandó terápia.

6.) Egyes esetekben az EGFR-TKI-terápia újbóli alkalmazásakor azonos készítményt használtak, míg más esetekben EGFR-TKI-t váltottak, leggyakrabban a gefitinibet cserélték erlotinibre (20, 27, 68).

*EGFR-TKI retreatment-nél ugyanazt a szert alkalmazzuk, vagy váltunk?*

Az 5. pontban megfogalmazott hatásmechanizmus alapján valószínűleg szabadon választhatunk a két hatóanyag között.

7.) Az EGFR-TKI retreatment-ről szóló esetismertetések jelentős részében a nemritkán többszöri daganatos progresszió egyik fázisában sem történt ismételt biopszia és molekuláris biológiai analízis.

*EGFR-TKI retreatment tervezésekor empirikusan próbálkozunk, vagy újabb molekuláris biológiai vizsgálat eredményére (MET-amplifikáció, T790M) támaszkodva?*

Korábban nem állt rendelkezésre új generációs EGFR-gátló, mint az afatinib, illetve a jövőben MET-gátló kezelések is elérhetők lesznek. A jövőben ezért nagyon nagy lesz a jelentősége a recidíva ismételt biopsziájának és az ebből történő molekuláris vizsgálatoknak.

8.) Az erlotinib „drug holiday” utáni visszaadásáról szóló egyik vizsgálatban az erlotinibet cetuximabbal kombináltan alkalmazták (5). A cetuximab (C225, Erbitux®, Merck) egy humán-egér monoklonális IgG1 antitest, amely a ligandkötődés blokkolása révén gátolja az EGFR funkcionális aktivációját.

*Mi a különbség az EGFR-tirozinkináz-gátlók és az EGFR-ellenes antitestek, például a cetuximab prediktív diagnosztikája között?*

A cetuximab esetében tavaly történelmi döntést hozott az EMEA, amikor sikeres klinikai vizsgálat eredménye ellenére nem fogadta be a cetuximab-kezelés indikációs körébe a nem-kissejtes tüdőrákot. A gyártónak így

olyan biomarkert kell keresnie, amelynek segítségével egy kiválasztott betegpopulációban magas hatékonyságot lehet elérni. A jelenleg újonnan beadott kérelemben a FLEX vizsgálat retrospektív biomarker-analízise alapján a cetuximab törzskönyvezési kérelmében az EGFR IHC-vizsgálata szerepel. A 200-as IHC-score feletti daganatoknál a cetuximabval kiegészített kemoterápia már szignifikánsan magasabb, 28,1% vs. 44,4% terápiás választárányt mutatott ( $P=0,002$ ), szemben a korábbi 29,6% vs. 32,6%-kal ( $p=0,36$ ). Az EGFR aktiváló mutációknak és a PTEN-expresszióknak nem volt prediktív értéke (33). Korábban az EGFR FISH-pozitivitás és a cetuximab hatékonysága között találtak összefüggést (18). A későbbi vizsgálatok azonban ezt nem erősítették meg (22, 32). Ezekben a retrospektív analízisekben a K-RAS-mutáció jelenléte sem mutatott szignifikáns összefüggést a cetuximab hatékonyságával, azonban ezt a következtetést később jogosan kritizálták, hiszen a K-RAS-mutáns esetek kis száma valószínűleg alkalmatlanná tette a vizsgálatot konklúziók levonására (14).

9.) Nem-kissejtes tüdőrákban igen gyakran fordulnak elő cerebrális és ossealis metasztázisok, amelyek nagymértékben rontják a betegek általános állapotát és csökkentik a túlélést. Számos vizsgálat foglalkozott már a primer tumor és annak áttéte közötti protein- illetve génexpressziós különbségekkel (3, 41).

*Van-e különbség az egyes áttétek EGFR-TKI-érzékenysége között?*

Vélhetően van. Ezt támasztja alá annak a nem dohányzó, többszörös metasztázist adó NSCLC-ben szenvedő nőbetegnek az esete is, akinél az intracranialis áttétek erlotinib-szenzitívnek, míg az extracranialis erlotinib-rezisztensnek bizonyultak (44). Az eset a nem-kissejtes tüdőrákok oligoklonális eredetére utal, ami magyarázhatja az erlotinib különböző terápiás hatékonyságát intra-, illetve extracranialis metasztázisokban. Hasonlóképpen, egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint a primer tüdőrák és annak nyirokcsomóáttétei között 7–8%-ban diszkrépancia figyelhető meg az EGFR- és a K-RAS-mutációt illetően (54). Ennek a megfigyelésnek igen nagy klinikai jelentősége lehet az EGFR-TKI-ra vonatkozó terápiás döntéshozatalban.

10.) Az EGFR-TKI-kezelés során fellépő rezisztencia leküzdésére irányulnak azok a kutatások, melyek célja az EGFR-rezisztenciámúcióval bíró tüdőrákok kezelésére alkalmas készítmények kifejlesztése (16). Emellett az újabb szerek többszörös célpontot is támadásba vesznek

(multitarget inhibitorok). Az EGFR mellett a HER-2, a VEGF, a VEGFR, az IGF-1R, a c-MET, a c-KIT és az mTOR a legintenzívebben vizsgált célpontok tüdőrákban. Az e terápiás célpontokra tervezett klinikai vizsgálatokat az 1. táblázat foglalja össze (66).

**1. táblázat.** Klinikai fejlesztés alatt álló molekuláris célzott szerek nem-kissejtes tüdőrákban\*

Készítmény	Hatásmechanizmus	Vizsgálati fázis
Afatinib	Irreverzibilis EGFR/HER-2-TKI	Fázis III
PF-00299804	Irreverzibilis pan-HER-TKI	Fázis III
PF-02341066	MET/ALK-TKI	Fázis III
ARQ 197	MET-TKI	Fázis II
XL 184	MET/VEGFR/c-KIT/Flt3-TKI	Fázis II
MetMab	Anti-MET monoklonális antitest	Fázis II
BMS-690514	EGFR/HER-2/VEGFR-TKI	Fázis II
Everolimus	mTOR-gátló	Fázis II
IPI-504	HSP90-gátló	Fázis I/II

\*A www.ClinicalTrials.gov alapján (66)

*Az új kettős- vagy multitarget inhibitoroknál (pl. lapatinib, afatinib, stb.) az EGFR mellett szereplő másik target(ek)re vonatkozóan ismert-e a klinikai gyakorlatban alkalmazható prediktív marker? Ha nem, akkor mi alapján választunk majd akkor, ha a szerek hozzáférhetővé válnak? Tüdőrákban a HER-2 gátlásánál a daganatban lévő HER-2-mutáció-pozitivitás, vagy -amplifikáció jelzi-e előre a terápiás hatékonyságot (57)?*

Az afatinib (EGFR/HER-2 kettős gátló) esetében kiderült, hogy a HER-2 tirozinkináz domén mutációk (4%) pozitív prediktív jelentőségűek. A MET esetében anti-MET mAb alkalmazásakor a magas MET-expresszió és -amplifikáció, míg a MET-TKI-nál az aktiváló mutáció lehet pozitív marker (47). Meglepő, saját kutatási eredményeinkből ismert jelenség, hogy a K-RAS-mutáns daganatok érzékenyek a MET-gátlókra. Az IGF-1R-gátló prediktív markereiről még kevés információnk van. Az mTOR-gátló esetében a PIK3CA-mutációknak lehet prediktív szerepe (50, 65).

11.) Az első generációs, reverzibilis EGFR-TKI-k elleni rezisztenciák kivédését célzó új generációs EGFR-TKI-k közül kiemelendő a már fázis III vizsgálat

státuszban lévő afatinib (BIBW 2992, Boehringer-Ingelheim), amely egy irreverzibilis EGFR/HER-2 kettős kinázgátló. Egy másik irreverzibilis pan-HER-TKI a PF-00299804 (Pfizer), amely az EGFR mellett gátolja a HER-2-t és a HER-4-et is. Az egyéb multitarget TKI-k közül megemlítendő még a lapatinib (GlaxoSmithKline), amely egy reverzibilis EGFR/HER-2-TKI, és a neratinib (Pfizer), amely egy irreverzibilis EGFR/HER-2-TKI.

*Mi a különbség a reverzibilis és irreverzibilis TKI-k között és mi ennek a klinikai jelentősége?*

Az ATP-kötőhelyen ható gyógyszerek kompetícióban vannak az ATP-vel. A különböző mutációk az ATP-kötő képességet változtatják meg. Az aktiváló mutáció esetében alacsony az ATP-affinitás, így a gátlószerek könnyen leszorítják az aktív centrumról, tehát kisebb gyógyszer-koncentráció elég a gátlásukhoz. A rezisztenciamutációt hordozó enzim ezzel ellentétben nagyon erősen köti az ATP-t, és ezért a kompetitív gyógyszerek nem hatékonyak. Az irreverzibilis gátlók végleg az enzimhez kötődnek, és az ATP már nem tudja leszorítani a gyógyszert az aktív centrumról.

12.) A tüdőrák molekuláris célzott terápiájához szükséges prediktív faktorok kimutatása igen idő- és költségigényes, ráadásul a hazai finanszírozás is több ponton akadozik. Számos vizsgálat foglalkozik azzal a kérdéssel, hogy olcsóbb és gyorsabb módszerekkel helyettesítsék a molekuláris technikákat, legalábbis az előszűrés szintjén. Legutóbb a TTF-1 protein expressziójának 301 betegen végzett vizsgálata alapján azt találták, hogy az immunhisztokémiai reakció 99,1%-os szenzitivitással jelzi az EGFR-mutációt (52). A közlemény arról nem szólt, hogy vajon a rezisztencia megjelenésével csökken-e az immunpozitivitás mértéke (aránya/intenzitása).

*Lehetséges, hogy a rezisztencia igazolásához a molekuláris módszereket egyéb módszerek, mint pl. az olcsóbb és gyorsabb immunhisztokémiai reakciók kiváltják?*

Az immunhisztokémiai reakcióknak a jövőben is lesz szerepük a prediktív diagnosztikában. Példák erre az ERCC1-expresszió platinabázisú kemoterápiában, az EGFR-expresszió cetuximab-kezelés esetén és a MET-expresszió MET-gátló alkalmazásakor (31, 33). Ahol viszont már mutációkat kell kimutatni, ott a költség vagy a sebesség kérdése nem fogja indokolni az immunhisztokémia használatát akkor, amikor multiplex molekuláris vizsgálatokat kell végezni, mert a már kivont DNS-ből az egy

vizsgálatra jutó idő és költség nem több, mint az IHC esetében. Az immunhisztokémia másik nehézsége, hogy a kivitelezése és a kiértékelése nehezen standardizálható, ezért sokszor a kezdetben ígéretes eredmények nem reprodukálhatók (11).

13.) Az EGFR-TKI-rezisztencia igazolásának fontos terápiás következménye lehet. Előrehaladott stádiumú tüdőrákban szenvedők esetében azonban nemritkán a rossz általános állapot gátat szab a további invazív mintavételnek. Nemrégiben egy amerikai-japán munkacsoport egér xenograft modellekben L858R aktiváló pontmutációra pozitív tüdő-adenocarcinómák PET/CT-vel történő molekuláris képalkotásáról számolt be, amelynek lényege, hogy a kifejlesztett izotópos jelölőmolekula ([<sup>18</sup>F]-PEG6-IPQA) szelektíven és irreverzibilisen kötődik az aktiváló mutációra pozitív L858R EGFR-kinázhoz (67). Ezzel szemben a T790M rezisztenciamutáció kizárja e kötődés létrejöttét. A módszer igen ígéretes, azonban a hazai klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságáig minden bizonnyal még sokat kell várni. A kérdést tovább bonyolítja az a tény, hogy egyes esetekben a molekuláris módszerekkel igazolt T790M rezisztenciamutációra pozitív tüdőrákoknál is megfigyelhető az EGFR-TKI-k terápiás hatékonysága (5).

*Mit tegyünk, ha egy molekuláris biológiai vizsgálat már a tüdőrák diagnózisának felállításakor rezisztenciamutáció meglétét igazolja, illetve mit tegyünk akkor, ha EGFR-TKI-kezelés során klinikailag rezisztencia megjelenését (a daganat progresszióját) észleljük, de nincs lehetőségünk ismételt citológiai/szöveti mintavételre?*

Amennyiben eleve jelen van a rezisztenciamutáció, akkor molekuláris szempontból az afatinib tűnik logikus választásnak. Ahogy azonban ezt korábban már írtuk, kérdés, hogy milyen arányú T790M rezisztenciamutációnál indokolt az irreverzibilis gátlószer alkalmazása. Amennyiben másodlagos rezisztencia esetén nem tudunk mintát venni, tudnunk kell, hogy 50% eséllyel az afatinib, 20% eséllyel a MET-gátló és 30%-ban a kemoterápia a megfelelő választás. Ebben a döntésben molekuláris diagnosztikai lelet nélkül csak a klinikai szempontok vezérelhetnek.

14.) Tüdőgyógyászok – főként bronchologusok – és patológusok körében közismert az az igény, hogy minél nagyobb szövetminta álljon rendelkezésre a rutin diagnosztikai, esetenként differenciáldiagnosztikai, illetve manapság egyre inkább a molekuláris patológiai vizsgálatokra. Ezzel szemben tény, hogy a tüdőrákok 2/3-át

citológiai mintából igazolják, és mivel e daganatféleség operabilitási aránya csak kb. 20%, ezért a betegek 4/5-énél nincs lehetőség a sebészi reszekciós szövetminta későbbi feldolgozására. Az inoperábilis tumoroknál a folyamat előrehaladása és a betegek egyre romló általános állapota tovább nehezíti egy ismételt biopszia kivitelezését recidíva vagy progresszió esetén. Felmerül tehát a kérdés, hogy van-e lehetőség az EGFR-státusz non-invazív meghatározására.

*Van-e lehetőség a világon illetve hazánkban az EGFR aktiváló mutáció/rezisztenciamutáció szérumból való kimutatására?*

A citológiai minták sokszor alkalmasabbak a molekuláris vizsgálatokra, mint a kisméretű biopsziás minták, ezért ha lehetséges, akkor mindkét típusú mintavétel történjen meg a bronchoscopy során, hogy minimalizáljuk az ismételt mintavétel szükségességét. A molekuláris biológusok dolga az, hogy olyan technológiákat fejlesszenek ki, amelyek lehetőség szerint akár milyen kis mintából sikerrel kimutatják a mutációkat. Jelenleg a sikerességi arány 95% felett van.

Amennyiben nincs mód mintavételre, akkor a perifériás vérben keringő, daganateredetű DNS az egyetlen lehetőség. Sikerrel mutattunk már ki szérumból EGFR- és K-RAS-mutációkat, de az eljárás még nagyon költséges, továbbá „vad típus” eredmény esetén nem tudjuk kizárni, hogy egyszerűen nem is volt daganat-eredetű DNS a mintában. A mutáció kimutatása esetén viszont valószínűleg elfogadható az eredmény.

15.) Korábban, amíg az EGFR-TKI-kezelésre csak másodvonalon volt lehetőség, a molekuláris diagnosztikára vonatkozó időfaktor kevésbé volt fontos, mára azonban egyre inkább előtérbe kerülő kérdéssé vált. Az EGFR-TKI – és majdan egyéb molekuláris célzott szerek – elsővonalbeli alkalmazásának lehetőségével mindinkább igényként merül fel, hogy a daganat citológiai és/vagy hisztológiai tipizálását követően kb. 10 napon belül álljon rendelkezésre a további kezelési stratégiát alapvetően meghatározó prediktív faktor státusz. Bronchologusként és onkológusként úgy vélem, hogy már a biopsziás minta küldésekor érdemes lenne feltüntetni az esetleges molekuláris diagnosztikai kérést (pl. „ADC esetén kérjük az EGFR-mutációs státusz meghatározását!”), így – hasonlóan az emlőrákhoz – a fénymikroszkópos diagnózis mellé „automatikusan” csatlakozna a molekuláris lelet.

*A molekuláris diagnosztikai módszerekre jellemző drágaság és időigényesség tekintetében milyen különbség van az egyes metodikák között?*



Napjaink egyik forrongó kérdése, hogy a molekuláris farmakodiagnosztika, a prediktív és prognosztikai diagnosztika hogyan integrálódjon az onkológiai ellátásba. Ezeket a vizsgálatokat általában nem a helyi patológiai osztályokon végzik, hanem erre specializálódott laboratóriumokban és molekuláris patológiai osztályokon. A Genomic Health nevű amerikai diagnosztikai vállalkozás például az elmúlt években 60 országból 10 000 szövettani mintát vizsgált (OncotypeDx) egyetlen centrális laboratóriumban. E vizsgálatok jellemzője, hogy a klinikai helyzet is meghatározza, milyen analízisek elvégzése indokolt. Tüdődaganatok esetében például csak az inoperábilis, előrehaladott stádiumú daganatoknál indokolt az EGFR-meghatározás, ami azonban az esetek közel 80%-a. A helyzetet tovább bonyolítja, hogy az EGFR mellett egyre több egyéb célpont meghatározására is szükség van. Azok a centrumok, amelyek ezekkel a vizsgálatokkal foglalkoznak, igyekeznek folyamatosan naprakész információval rendelkezni, hogy ezeket a tesztek időben beállítsák. Nagyon fontos ezért az a párbeszéd – klinikus, patológus és molekuláris biológus között –, amit ez a közlemény is bemutat. A metodikákban szerencsére folyamatos a fejlődés és az innováció, ezért nem várható a diagnosztikai metodika egységesítése. A klinikai eredményekben korábban említett különbségeknél felvetődött annak gyanúja, hogy azokat az EGFR-mutációk kimutatásának metodikájában rejlő különbségek okozhatták. Ha például tudjuk, hogy a nem szelektált európai populációban, adenocarcinómában a terápiás válasz erlotinibre és gefitinibre egyaránt 14%, akkor valószínűleg azok a diagnosztikai tesztek, amelyek 20%-ban mutatnak ki EGFR-mutációkat, lehet hogy szenzitívek, de biológiaiilag biztos nem specifikusak. A különbségeket elvileg minőségbiztosítási körvizsgálatokkal ki lehet mutatni, de tüdőrákok esetében a rendelkezésre álló kis biopsziás minták ezt megnehezítik. Ezért lehet, hogy a jövőben klinikai vizsgálatokban fogjuk a különböző diagnosztikai metodikákkal kiválasztott, de ugyanolyan célzott terápiával kezelt betegek eredményeit összehasonlítani.

16.) Az EGFR aktiváló mutációra pozitív daganatos betegeknél sikerrel alkalmazott gefitinib- vagy erlotinibkezelésnél, a gyógyszer elhagyását követően nemritkán „daganat-fellángolás” („tumor flare”) volt megfigyelhető, még akár a progresszió miatt felfüggesztett gyógyszerelés esetén is (9). A reverzibilis EGFR-TKI-val történő kezelés tehát egyrészt folyamatosan alkalmazandó a daganat progressziójáig, másrészt a progresszió miatti gyógyszerelhagyást követően – más szerrel – sürgősen folytatandó az onkoterápia. Ugyanakkor a daganatos progresszió még nem feltétlenül jelenti, hogy valamennyi EGFR-TKI-érzékeny daganatsejt eltűnt a tumorból, ezért felmerül a kérdés, hogy vajon

érdemes-e folytatni a kezelést, ami által feltételezhetően lassítható a daganatos progresszió sebessége.

*A RECIST kritériumok alapján igazolt daganatos progresszió esetén a progresszió milyen fokánál szabad/érdemes/kell felhagyni a reverzibilis EGFR-TKI kezeléssel?*

Amennyiben van lehetőségünk új generációs EGFR-gátlóra, vagy más, feltételezhetően hatékony kezelésre váltanunk, akkor egyértelmű progresszió esetén nyilván ezt célszerű megtenni. Amennyiben limitáltak a váltási lehetőségek, akkor természetesen érdemesebb a kezelést fenntartani, amíg csak lehet.

17.) Az elmúlt években a nem-kissejtes tüdőrákban szenvedők néhány százalékánál drámai javulást sikerült elérni a személyre szabott molekuláris célzott terápia alkalmazásával (1. ábra) (48). Ezek a szép és biztató eredmények azonban egyelőre csak a tüdőrákos betegek töredékénél érhetők el.

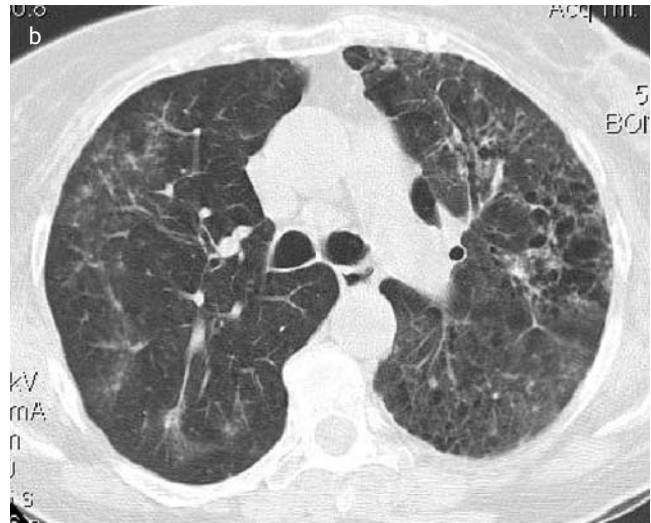
*Milyen áttörő fejlemény várható/remélhető a közeljövőben a tüdőrákok személyre szabott, illetve molekuláris célzott terápiáját illetően?*

Pár héttel ezelőtt törzskönyvezték a crizotinibet ALK/EML4-transzlokált tüdőrákban szenvedők kezelésére, ami az adenocarcinómák 4–7%-a. Az afatinib a HER-2-mutáns 4%-ban lesz hatásos, a cetuximab a magasan EGFR-t expresszáló vagy amplifikáló 40%-ban, a MET-mAb a MET-overexpresszáló 56%-ban vagy -amplifikáló 12%-ban, illetve a K-RAS-mutáns 20%-ban. A laphámrákok esetében a 20%-ban előforduló FGFR-amplifikáció jelent ígéretes célpontot. Szintén a laphámrákokban a DDR2 mutáns 4% lehet egy sikeresen kezelhető csoport (12, 17). Az ALK esetében az ALK/EML4 transzlokáció mellett előfordulhatnak aktiváló mutációk, azonban ezek százalékos arányát még nem ismerjük. Az 5% BRAF-mutáns és az 5% PIK3CA/AKT-, valamint a 2% KIT-mutáns beteg remélhetően hozzá fog férni – célpont-meghatározás alapján – a más szövettani típusban már törzskönyvezett, vagy törzskönyvezés előtt álló készítményekhez. Ha összeadjuk e százalékokat, akkor azt látjuk, hogy „sok kicsi sokra megy” stratégiával a közeljövőben eljuthatunk oda, hogy a betegek akár 100%-ban célpont-irányított, személyre szabott kezelésben részesülhetnek.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években számos malignus betegség esetében lehattunk szemtanúi a molekuláris célzott terápia átütő sikerének. Gondoljunk csak a Bcr-Abl fúziós proteint célzó

1. ábra. EGFR-TKI-kezelés mellett megfigyelhető komplett remisszió EGFR-mutáció-pozitív (19-es exon deléciója) bilaterális bronchiolo-alveolaris carcinómában szenvedő, nem dohányzó nőbetegnél (Prof. Losonczy György anyagából). a: Gefitinib-kezelés előtt; b: a kezelés megkezdése után két hónappal



imatinibre (Gleevec®, Novartis) krónikus mieloid leukémiában, a HER-2-t célzó trastuzumabra (Herceptin®, Genentech) emlőrákban, vagy a c-KIT-mutációkat célzó imatinibre vagy sunitinibre (Sutent®, Pfizer) gastrointestinalis stromatumorokban. A kutatási eredmények alapján egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy számos esetben nem a kialakult daganat szervi lokalizációja, hanem a daganat molekuláris sajátossága fogja a terápiát meghatározni. Fontos tehát, hogy tanuljunk egymástól. A tüdőrákot kutatók és kezelők már eddig is nagy figyelemmel kísérték az emlőrák molekuláris diagnosztikájának eredményeit és a terápiás stratégiák főbb változásait, valószínű azonban, hogy a jövőben hasonló jelentőségűvé válik a veserák, a gyomorrák, a vastagbélrák, vagy a malignus melanoma. A tüdőrák molekuláris jellemzőinek vizsgálata egy másik fontos tanulsággal is szolgál. Bebizonyította ugyanis azt, hogy nem lehet a japán vagy koreai, de még az amerikai vizsgálatok eredményeit sem direkt módon átültetni a hazai gyakorlatba. A daganatok genetikájának jelentős földrajzi különbözősége miatt feltétlenül indokolt a hazai betegek tumormintáinak átfogó vizsgálata, tehát pl. egy amerikai vizsgálatsor hazai megismérlése nem feltétlenül öncélú és fölösleges. Mindehhez természetesen klinikusok, patológusok és molekuláris biológusok közötti összehangolt együttműködésre van szükség.

A tüdőrák molekuláris célzott terápiájában a daganatok primer és szerzett gyógyszer-rezisztenciája mellett számos kérdés vár még megválaszolásra, így például a nemritkán kiterjedt, heterogén tumorból származó kicsiny minta prediktív értéke, a daganatos áttétből származó tumorminta alkalmazhatósága, vagy akár az archivált citológiai minták

molekuláris biológiai vizsgálatokra történő későbbi felhasználhatósága (30). A non-invazív technikák közül az izotóppal jelölt gyógyszerrel kombinált PET/CT szerepe, illetve a vérszérum prediktív markerek vizsgálatára való alkalmazhatósága a közeljövő kérdése lesz (53, 64). A tüdőrák molekuláris célzott terápiája – a lehetőségek bővülésével – egy egyre bonyolultabbá váló útvesztőhöz kezd hasonlítani, amelyben a klinikusnak megbízható támpontokra van szüksége még akkor is, ha majd egyszer – az ismeretek gyarapodásával – a korábbi evidenciák elhalványulnak és helyükre újak lépnek.

## IRODALOM

1. A Pulmonológiai Intézmények 2010. évi epidemiológiai és működési adatai. Korányi Bulletin, 1. szám, 2011
2. Araki J, Okamoto I, Suto R, et al. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer. *Lung Cancer* 48:141–144, 2005
3. Badalian G, Barbai T, Rásó E, et al. Phenotype of bone metastases of non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor expression and K-RAS mutational status. *Pathol Oncol Res* 13:99–104, 2007
4. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:20932–21937, 2007
5. Becker A, Crombag L, Heideman DAM, et al. Retreatment with erlotinib. Regain of EGFR-TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to EGFR-TKI treatment. *Eur J Cancer* 47:2603–2606, 2011
6. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 29:4113–4120, 2011

7. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:643–655, 2005
8. Cappuzzo F, Jänne PA, Skokan M, et al. MET increased gene copy number and primary resistance to gefitinib therapy in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 20:298–304, 2009
9. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *Clin Cancer Res* 17:6298–6303, 2011
10. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 29:2066–2070, 2011
11. Derecskei K, Moldvay J, Bogos K, Timár J. Protocol modifications influence the result of EGF receptor immunodetection by EGFR pharmDx™ in paraffin-embedded cancer tissues. *Pathol Oncol Res* 12:243–246, 2006
12. Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One* 6:e20351, 2011
13. Elkind NB, Szentpétery Z, Apáti A, et al. Multidrug transporter ABCG2 prevents tumor cell death induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor Iressa (ZD1839, Gefitinib). *Cancer Res* 65:1770–1777, 2005
14. Floriani I, Garassino MC, Brogginini M, et al. Role of cetuximab in the treatment of patients with NSCLC: are we throwing out the baby with the bath water? *J Clin Oncol* 28:e467; author reply e468, 2010
15. 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* 29:2866–2874, 2011
16. Giaccone G, Wang Y. Strategies for overcoming resistance to EGFR family tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 37:456–464, 2011
17. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discovery* doi:10.1158/2159-8274.CD-11-0005, 2011
18. Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 26:3351–3357, 2008
19. <http://www.sanger.ac.uk/resources/databases/>
20. Kaira K, Naito T, Takahashi T, et al. Pooled analysis of the reports of erlotinib after failure of gefitinib for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68:99–104, 2010
21. Kato T, Nakashima M, Yoshimura K, et al. A case of lung adenocarcinoma of the lung with disappearance of brain metastasis by re-treatment with gefitinib. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 43:700–703, 2005
22. Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, et al. K-Ras mutations (MT) and EGFR-related markers as potential predictors of cetuximab benefit in 1st line advanced NSCLC: results from the BMS099 study. *J Thorac Oncol* 3:S304, 2008
23. Langer CJ. The „lazarus response” in treatment-naive, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol* 27:1350–1354, 2009
24. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 27:4702–4711, 2008
25. 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* 350:2129–2139, 2004
26. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 359:366–377, 2008
27. Matthew KW, Alvis IL, Bing L, et al. Erlotinib as salvage treatment after failure to first-line gefitinib in non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 65:1023–1028, 2010
28. Miyamae Y, Shimizu K, Hirato J, et al. Significance of epidermal growth factor receptor gene mutations in squamous cell lung carcinoma. *Oncol Rep* 25:921–928, 2011
29. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957, 2009
30. Mok TS. Personalized medicine in lung cancer: what we need to know. *Nat Rev Clin Oncol* 8:661–668, 2011
31. Moldvay J, Pápay J, Puskás R, et al. ERCC1-expresszió vizsgálata platinabázisú kezelésben részesülő tüdőrákos betegekben. *Magyar Onkológia* 55:105–109, 2011
32. O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 27(15S): Abstract 8007, 2009
33. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, et al. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 12:795–805, 2011
34. Oh IJ. Re-treatment with gefitinib curbs disease progression. *Oncology News International* 19(2), February 22, 2010
35. Oh JE, An CH, Yoo NJ, et al. Detection of low-level EGFR T790M mutation in lung cancer tissues. *APMIS* 119:403–411, 2011
36. Okamoto I, Araki J, Suto R, et al. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 17:1028–1029, 2006
37. Ostoros G, Döme B, Strausz J, et al. Változások a nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikus és terápiás stratégiájában. *Magyar Onkológia* 54:137–143, 2010
38. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497–500, 2004
39. Pao W, Wang TY, Riely GJ. K-RAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2:e17, 2005
40. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2:e73, 2005
41. Papay J, Krenacs T, Moldvay J, et al. Immunophenotypic profiling of nonsmall cell lung cancer progression using the tissue microarray approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15:19–30, 2007
42. Peták I, Schwab R, Orfi L, et al. Integrating molecular diagnostics into anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 9:523–535, 2010
43. Pinter F, Papay J, Almasi 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 Diagn* 10:160–168, 2008
44. Popat S, Highes S, Papadopoulos P, et al. Recurrent responses to non-small cell lung cancer brain metastases with erlotinib. *Lung Cancer* 56:135–137, 2007
45. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 6:201–205, 2009
46. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 29(Suppl): Abstract 7503, 2011
47. Sattler M, Reddy MM, Hasina R, et al. The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy. *Ther Adv Med Oncol* 3:171–184, 2011
48. Schwab R, Pinter F, Moldvay J, et al. Modern treatment of lung cancer: case 1. Amplification and mutation of the epidermal growth factor receptor in metastatic lung cancer with remission from gefitinib. *J Clin Oncol* 23:7736–7738, 2005

49. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 353:123–132, 2005
50. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 116:5415–5419, 2010
51. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561–566, 2007
52. Somaiah N, Garrett-Mayer E, Huang X, et al. Use of negative thyroid transcription factor (TTF-1) status to predict for negative epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations (Mts) status with a high negative predictive value (npv) in patients (pts) with adenocarcinomas (AC) of the lung. *J Clin Oncol* 29(Suppl): Abstract 7530, 2011
53. Sriram KB, Tan ME, Savarimuthu SM, et al. Screening for activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 38:903–910, 2011
54. Sun L, Zhang Q, Luan H, et al. Comparison of K-RAS and EGFR mutation status between primary non-small cell lung cancer and local lymph node metastases: implications for clinical practice. *J Exp Clin Cancer Res* 30:30, 2011
55. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 14:6092–6096, 2008
56. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366:1527–1537, 2005
57. Tomizawa K, Suda K, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of HER-2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer* 74:139–144, 2011
58. 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* 6:244–285, 2011
59. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 353:133–144, 2005
60. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 17:77–88, 2010
61. Varkondi E, Pinter F, Robert K, et al. Biochemical assay-based selectivity profiling of clinically relevant kinase inhibitors on mutant forms of EGF receptor. *J Recept Signal Transduct* 28:295–306, 2008
62. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell* 10:25–38, 2006
63. Watanabe S, Tanaka J, Ota T. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 11:1, 2011
64. Weber B, Winterdahl M, Memon A, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor. *J Thorac Oncol* 6:1287–1289, 2011
65. Weigelt B, Warne PH, Downward J. PIK3CA mutation, but not PTEN loss of function, determines the sensitivity of breast cancer cells to mTOR inhibitory drugs. *Oncogene* 30:3222–3233, 2011
66. [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
67. Yeh HH, Ogawa K, Balatoni J, et al. Molecular imaging of active mutant L858R EGF receptor (EGFR) kinase-expressing nonsmall cell carcinomas using PET/CT. *Pros Natl Acad Sci* 108:1603–1608, 2011
68. Yoshimoto A, Inuzuka K, Kita T, et al. Remarkable effect of gefitinib retreatment in a patient with nonsmall cell lung cancer who had a complete response to initial gefitinib. *Am J Med Sci* 333:221–225, 2007
69. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med* 355:213–215, 2006
70. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:735–742, 2011
71. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 26:4268–4275, 2008