

Ritka mutációktól a klasszikusig, jelátviteli útvonalak gátlása a nem kissejtes tüdőrákban

GÁLFFY GABRIELLA^{1,2}¹Tüdőgyógyintézet, Törökbálint, ²Semmelweis Egyetem, Mellkassebészeti Klinika, Budapest**Levelezési cím:**

Dr. Gálffy Gabriella, PhD, oktatási és kutatási igazgató,
Tüdőgyógyintézet, 2045 Törökbálint, Munkácsy Mihály u. 70.
Tel.: 20-932-3169, e-mail: ggalfgy@hotmail.com

Közlésre érkezett:

2020. szeptember 2.

Elfogadva:

2020. szeptember 10.

A tüdőrák nemcsak hazánkban, hanem a világon is a vezető daganatos halálok. Ezen belül is a nők tüdődaganatos megbetegedése és halálozása jelentősen emelkedett az elmúlt évek során. Hosszú évekig csak kemoterápiás lehetőségünk volt a tüdőrák kezelésében. A 2005-ös év nagy áttörést jelentett a nem kissejtes tüdőrák kezelésében egy új terápiás stratégia, a célzott kezelések, az EGFR-TKI-k megjelenésével. Azóta többéves tapasztalat van az első, második, sőt harmadik generációs TKI-kezelésekkel tüdő-adenokarcinómában. A második nagy lépés a tüdőrák célzott terápiájában az ALK-mutáns tüdőrák megismerése és az ALK-gátló kezelések megjelenése a terápiás palettán az első, második és harmadik generációs készítmények megjelenésével. Az elmúlt években kibővült a célzott terápiás lehetőségek tárháza, a személyre szabott terápiás lehetőségekkel. A ROS1-, BRAF-, MET-, RET-, NTRK-, HER2-mutációk felismerésével és célzott kezelésével személyre szabottan egyre több betegnek tudunk a leghatékosabb terápiát indikálni. *Magy Onkol* 64:196–204, 2020

Kulcsszavak: tüdőrák, célzott terápia, EGFR-mutáció, EGFR T790M mutáció, ALK-mutáció

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths not only in Hungary but also in the world. Within this, women's lung cancer morbidity and mortality have increased significantly in recent years. For many years, we only had a chemotherapy option to treat lung cancer. The year 2005 was a major breakthrough in the treatment of non-small cell lung cancer with the advent of a new treatment strategy, targeted treatments, EGFR-TKI treatments. Since then, we have several years of experience with first-, second-, and even third-generation TKI treatments in lung adenocarcinoma. The second major step in targeted therapy for lung cancer was to learn about ALK mutant lung cancer and the emergence of ALK inhibitor therapies on the therapeutic palette with the advent of first, second and third generation formulations. In recent years, the range of options for targeted therapeutic targets has expanded to include personalized therapeutic options. By recognizing and targeting the ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK, HER2 mutations, we can tailor the most optimal treatment to more and more patients.

*Gálffy G. From rare mutations to classical ones, inhibition of signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Magy Onkol* 64:196–204, 2020*

Keywords: lung cancer, target therapy, EGFR mutation, EGFR T790M mutation, ALK mutation

A TÜDŐDAGANAT CÉLZOTT KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI NAPJAINKBAN

A tüdőrák világszerte a leggyakoribb, halálhoz vezető daganat: összességében a daganat okozta halálozásért 18%-ban ez a betegség a felelős. A tüdőrák az esetek 80–85%-ában nem kissejtes (NSCLC) típusú, közel 50%-ban adenokarcinóma a szövettani diagnózis.

2005 óta gyökeresen megváltozott a tüdőrák kezelési stratégiája. Míg előtte a kemoterápiás kezelések kombinációjával lehetett csak elérni sikereket, 2005-ben megjelentek az első célzott kezelési lehetőségek a terápiás palettán, amelyek az epidermális növekedési faktor receptorra ható tirozinkináz-gátló (EGFR-TKI) készítmények voltak. A célzott kezelés alapvetően megváltoztatta az NSCLC kezelési lehetőségét, a betegség kimenetelét. A célzott kezelés a hagyományos kemoterápiás kezeléstől eltérő hatásmechanizmussal és jól kezelhető mellékhatásprofilal rendelkezik, ami a betegség hosszú távú kontrollját eredményezi jó életminőség mellett. Jelenleg, 2020-ban tüdőrák esetében a leghatékonyabb daganatellenes terápiák a célzott kezelések. Ezt jelenleg csak a nem kissejtes karcinómás (NSCLC) betegek egy részének tudjuk kezelésként indikálni, mivel ebben a szövettani típusban igazolták a nemzetközi klinikai vizsgálatok a hatékonyságukat. Ezért nem elégedhetünk meg azzal, hogy a tüdődaganatnak tudjuk a pontos szövettani típusát. Ahhoz, hogy személyre szabottan a leghatékonyabb terápiát tudjuk javasolni az onkoteamben az NSCLC-s betegünknek, mutációanalízis-vizsgálatot kell kérnünk, hogy a KRAS-, EGFR-, ALK- és ROS1-, BRAF-, MET-, RET-, HER2- és NTRK-mutációs státuszát megtudjuk.

Magyarországon az adenokarcinómás tüdődaganatos betegek 10–15%-ánál lehet igazolni EGFR-mutációt, így ezt a betegcsoportot a leghatékonyabban EGFR-TKI-kezeléssel tudjuk kezelni addig, amíg erre van lehetőség. Első, második- és harmadik generációs EGFR-TKI lehetőségünk van. ALK-mutáció kb. 4–5%-ban fordul elő, ezeket a betegeket első és többedvonalban első, második- és harmadik generációs ALK-gátlóval kezeljük. ROS1-mutáció előfordulása 2% körüli. MET exon 14 skipping 2–3%, RET-génátrendeződés 1–2%, BRAF-mutáció az NSCLC-ben 2–4%, TRK-fúzió az NSCLC-ben kevesebb mint 1%. KRAS-mutáció 30%, eddig erre a mutációra nem volt célzott kezelés, jelenleg folyik fázis III-as vizsgálat a KRAS 2-es exon G12C mutációs NSCLC-s betegeknél (1).

EGFR-GÁTLÓ KEZELÉSEK

Tüdő-adenokarcinómában 2004-ben írták le Lynch és munkatársai (2) az EGFR-mutációt, és 2005-től már igazolták a tirozinkináz-gátlók (TKI) hatásosságát a klinikai gyakorlatban a mutációt hordozó betegek között. Az EGFR-mutáns beteg külön fenotípust jelent. Jobbára a soha nem dohányzó nők között a leggyakoribb a mutáció. De nagyon függ az etnikumtól is. NSCLC-ben az ázsiai betegek között 30–40%-ban, míg a nyugat-európai populációban 10–17%-ban fordul elő EGFR-mutáció. A leggyakoribbak a „klasszikus mutációk”,

a 19-es exon deléciója és a 21-es exon pontmutáció (L858R). A klasszikus mutációk az EGFR-mutációk kb. 85%-át adják, a fennmaradó ritka mutációk többek között a 18-as és a 20-as exont érintik (3). Ezek a mutációk lehetnek szenzitizáló és nem szenzitizáló mutációk és érzékenységet mutatnak az EGFR-TKI-kezelésre.

Klinikai vizsgálatok

A hagyományos citotoxikus kemoterápiás kezeléssel szemben (platinabázisú kemoterápia) a szenzitizáló EGFR-mutációt hordozó daganatok esetén a különböző első (gefitinib, erlotinib) és második generációs (afatinib) EGFR-TKI-kezelésekkel jelentős medián progressziómentes túlélést (progression-free survival, PFS) lehetett elérni, amit igazoltak a törzskönyvezési vizsgálatok.

IPASS vizsgálat

A gefitinib hatékonyságát első vonalban EGFR-mutáció esetén az IPASS klinikai vizsgálat igazolta. A 2009-ben lezárult IPASS vizsgálat (4) mérföldkövet jelentett az adenokarcinómás betegek kezelési stratégiájában. Az EGFR-TKI gefitinibbel végzett monoterápiát hasonlították össze a hagyományos paklitaxel/karboplatin kezeléssel lokálisan előrehaladott és előrehaladott stádiumú adenokarcinómás betegek esetében, akiknek a dohányzási státusza kevesebb volt mint 10 PY (pack year). A bevont több mint 1200 betegből 261 EGFR-mutáns beteg adatait értékelve a gefitinibterápia mellett a progressziómentes túlélés szignifikánsan magasabb volt, mint a kemoterápiás karon (HR: 0,48, $p < 0,001$), ami magas, 70% fölötti tumorválaszaránnal párosult, amelyhez a gefitinibkezelés mellett jó életminőség társult. A leggyakoribb mellékhatás gefitinib mellett a májfunkciós értékek emelkedése, a bőrkiütés és a hasmenés volt. Egy dózisban a napi 250 mg tablettás készítményben elérhető. Súlyos mellékhatás esetén pár napig ki kell hagyni a terápiát és szupportációs kezelést kell alkalmazni, majd a mellékhatás javulása esetén visszaadható a kezelés. E vizsgálat bizonyította be, hogy az EGFR-mutáció jelentős prediktív biomarker mind a progressziómentes túlélés, mind a terápiás válasz szempontjából. E vizsgálat alapján az EMA minden terápiás vonalban törzskönyvezte a gefitinibet, ha a daganat EGFR-mutációt hordoz és nem igazol rezisztenciamutációt.

OPTIMAL és EURTAC vizsgálat

Az erlotinib hatékonyságát az OPTIMAL klinikai vizsgálatban 165 ázsiai beteg bevonásával végezték (5). Első vonalban EGFR-mutáns betegeknél az erlotinib hatékonyságát hasonlították össze a karboplatin+gemcitabin terápiáéval. A medián PFS szignifikánsan hosszabb volt az erlotinib javára a kemoterápiához képest (13,7 hónap vs. 9,1 hónap, HR: 0,16, $p < 0,0001$). A másik törzskönyvezési vizsgálat az EURTAC volt, ami európai betegcsoportban zajlott, 174 EGFR-mutáns beteget vontak be, és szintén a platinabázisú kemoterápiához hasonlították a TKI hatását (6). Szignifikánsan hosszabb medi-

án progressziómentes túlélést igazoltak ebben a vizsgálatban is az erlotinib javára a kemoterápiához képest (10,4 vs. 5,1 hónap, HR: 0,34, $p < 0,0001$). A leggyakoribb mellékhatás az erlotinib mellett a bőrszárazság, bőrkiütés, hasmenés volt. Súlyos mellékhatás esetén van lehetőség dóziscsökkentésre, 100 mg és 150 mg tablettás kiszárazása van. A javasolt napi terápiás dózis 150 mg.

Mind a gefitinib, mind az erlotinib a gyakori EGFR-mutációk esetén (exon 19 és exon 21) javítja a terápiás választ és a progressziómentes túlélést szignifikánsan növeli a standard kemoterápiás kezeléshez képest, azonban a teljes túlélésben (overall survival, OS) nem igazolódott ez a különbség.

Gefitinib vagy erlotinib

A WJOG 5108 fázis III-as klinikai vizsgálat célja az volt, hogy bizonyítsa a gefitinib „noninferioritását” az erlotinibhez képest (7). Kemoterápiával előkezelt 561 beteg került a vizsgálatba, akik közül 72% volt EGFR-mutáns. A mutáns betegek között a medián PFS-ben nem volt szignifikáns különbség a gefitinib és az erlotinib között (8,3 vs. 10,0 hónap, HR: 1,093, $p = 0,424$). A medián teljes túlélésben sem volt különbség a két terápiás kar között, gefitinib mellett 22,8 hónap, erlotinib mellett 24,5 hónap (HR: 1,038, $p = 0,478$). A vizsgálat nem igazolt szignifikáns különbséget sem a progressziómentes túlélésben, sem a teljes túlélésben az erlotinib és a gefitinib között.

Az irreverzibilis, második generációs TKI afatinib hatékonysága a LUX-Lung 3 és 6 vizsgálatok eredményei alapján

A fenti két TKI reverzibilisen gátolja a tirozinkináz, csak az EGFR-1-es receptorra hatva. Egy idő után azonban a daganat rezisztenssé válik velük szemben. Ezért a kutatások során újabb, más támadáspontokon is ható, irreverzibilisen gátló TKI-kat fejlesztettek ki. Ezek közé tartozik a második generációs afatinib. Az afatinib a korábbi TKI-któl eltérően nemcsak a tirozinkináz aktivációját, hanem az aktivált enzim működését is szelektíven gátolja. Ráadásul a gátlás – a többi TKI-vel szemben – irreverzibilis, aminek köszönhetően hosszabb ideig fennáll a terápiás hatás. A hatás hátterében az áll, hogy az afatinib az EGFR-receptorcsalád három receptorát gátolja. Irreverzibilisen kötődik az EGFR-hez (Erb1), a human epidermal growth factor receptorhoz (HER2 vagy Erb2) és az Erb4 receptorhoz.

Két fázis III-as vizsgálat során tanulmányozták az afatinib 40 mg orális készítmény hatását a teljes túlélésre EGFR-mutációval rendelkező tüdő-adenokarcinómában szenvedő betegekben, a LUX-Lung 3 ($n = 345$) és LUX-Lung 6 ($n = 364$) vizsgálatokban (8, 9). A kemoterápiás kezelés a LUX-Lung 3 vizsgálatban 6 ciklus pemetrexed-ciszplatin, a LUX-Lung 6 vizsgálat esetén 6 ciklus gemcitabin-ciszplatin kombináció volt. Az afatinib mellett jelentősen hosszabb progressziómentes túlélést tapasztaltak a platinaalapú kettős kezelésekhez képest. A LUX-Lung 3 vizsgálatban a PFS 13,6 vs. 6,9 hónap, míg a LUX-Lung 6 vizsgálatban az átlagos PFS az afatinib mellett 11 hónap, a kemoterápia esetén 5,6 hónap volt. A teljes

túlélés tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a csoportok között, ha az összes beteget vizsgáltuk. Azonban mindkét vizsgálatban az EGFR del19-pozitív daganatok esetén az OS szignifikánsan hosszabb volt az afatinibcsoportban, mint a kemoterápiával kezelt betegekénél. A LUX-Lung 3 vizsgálatban a del19-alcsoportban az átlagos OS az afatinib mellett 33,3 hónap, míg a pemetrexed/ciszplatin kettős kezelés esetén 21,1 hónap volt. Ugyanezen alcsoport átlagos teljes túlélése a LUX-Lung 6 vizsgálatban az afatinib mellett 31,4 hónapnak, míg a gemcitabin/ciszplatin kombináció esetén 18,4 hónapnak adódott. Az L858R mutáció esetén nem mutatkozott szignifikáns különbség a teljes túlélésben (10). A leggyakoribb mellékhatás az afatinib mellett mindkét vizsgálatban a bőrkiütés és a hasmenés volt. Súlyos mellékhatás esetén van lehetőség dóziscsökkentésre. A gyógyszer 20, 30 és 40 mg dózisban áll rendelkezésre, a javasolt terápiás dózis napi 40 mg.

Gefitinib és afatinib head to head összehasonlítása – LUX-Lung 7

A legtöbb összehasonlító adat a három TKI-készítményről metaanalízis alapján készült, azonban a direkt hatékonyságot összehasonlító vizsgálatok lennének az egyértelműbbek ennek eldöntésére (11, 12). A LUX-Lung 7 egy fázis II/b, nyílt karú vizsgálat volt, amely az afatinib- és gefitinibterápiát hasonlította össze a gyakori EGFR-mutációkat hordozó betegcsoportban (13). 319 beteg bevonásával zajlott a vizsgálat, egyenlő arányban lettek randomizálva a betegek a két fenti terápiára. Elsődleges végpont a PFS, OS és a TTF (time to treatment failure) volt, míg a másodlagos végpont az objektív tumorválasz (objective response rate, ORR) és az életminőség. A független vizsgálók által végzett értékelés statisztikailag szignifikáns különbséget igazolt a PFS-ben az afatinib javára (HR: 0,73, $p = 0,0178$). A 24 hónapos PFS az afatinibnél 16%, gefitinib esetén 7,3% volt. A TTF is szignifikáns előnyt mutatott az afatinib javára (HR: 0,74, $p = 0,0178$), a medián TTF afatinibnél 13,7 hónap, míg gefitinib esetén 11,5 hónap volt. Az OS-ben viszont nem volt különbség a két terápiás kar között (HR: 0,86, $p = 0,2580$), a medián OS afatinibnél 27,9 hónap, gefitinibnél 24,5 hónap volt. A teljes túlélésben akkor sem volt különbség, ha külön értékelték a 19-es és a 21-es mutációt (14). Az ORR is szignifikánsan az afatinibterápia mellett volt kifejezettebb (afatinib 73% vs. gefitinib 56%, $p = 0,002$). Az életminőségben nem volt különbség a két terápia között. A mellékhatásprofil összehasonlítva grade ≥ 3 bőrkiütést az afatinib mellett igazoltak szignifikánsan magasabb arányban, mint a gefitinib mellett (9,4% vs. 3,1%). Emellett a grade ≥ 3 hasmenés is szignifikánsan az afatinib mellett volt magasabb a gefitinibhez képest (12,5% vs. 1,3%). A grade ≥ 3 ALT/AST emelkedés viszont a gefitinib mellett volt szignifikánsan magasabb az afatinibhez képest (8,2/25% vs. 0/0%). Intersticiális tüdőbetegség (ILD) gefitinib mellett jelentkezett négy esetben minden súlyosságot beleértve és nem jelentkezett afatinib mellett (15).

ARCHER vizsgálat

Egy második generációs EGFR-TKI, a dakomitinib, az ARCHER 1050 klinikai vizsgálatban a gefitinibbel szemben kedvezőbb PFS-t (14,7 hónap vs. 9,2 hónap) és OS-t (34,4 hónap vs. 26,8 hónap) mutatott. A dakomitinib mellékhatásprofilja miatt nem került be a klinikai gyakorlatba [16].

Hazai gyakorlat

A hazai gyakorlatban – a szakmai ajánlások alapján – a finanszírozási protokollnak megfelelően, szenzitizáló EGFR-mutáció esetén első vonalban gefitinibterápia alkalmazandó. Afatinibkezelés első vonalban EGFR 19-es exon mutáció pozitívítás és jó általános állapot (ECOG: 0), valamint ritka EGFR-mutáció esetén alkalmazható az onkoteam javaslatára. A kezelések tételes finanszírozásban történnek.

Így jelenleg három hatékony EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib és afatinib) alkalmazására van lehetőség a nem kisesejtes tüdőrák igazoltan EGFR-mutációval rendelkező eseteiben első vonalban. Arra kell törekedni, hogy lehetőleg már első vonalban megkapják ezek a betegek a nekik leghatékonyabb TKI-kezelést személyre szabottan, így lehet a legjobb PFS-t, a legjobb tumorválaszt és a leghosszabb OS-t elérni ebben a mutációpozitív alcsoporthoz, ami Magyarországon ~10%-át jelenti a tüdő-adenokarcinómás betegeknek. Az ESMO-irányelv I/A evidenciával javasolja mind a gefitinib-, mind az erlotinib-, mind az afatinibterápiát első vonalban. Az erlotinibet bevacizumabkombinációval is I/A evidenciával javasolja, amely majdnem megduplázza a medián progressziómentes túlélést a csak erlotinibhez képest [17].

Ozimertinib, az első harmadik generációs TKI – AURA vizsgálatok

Egy idő után mind a reverzibilis, mind az irreverzibilis TKI-k elvesztik hatékonyságukat, amelynek hátterében a legtöbb esetben rezisztenciamutáció megjelenése áll. Ezek közül az egyik leggyakoribb a T790M mutáció megjelenése, ami közel 60%-ban jelentkezik. Erre a harmadik generációs TKI, az ozimertinib a leghatékonyabb, melyet 2015-ben törzskönyvezték [18].

A T790M rezisztenciamutáció lényege a treonin cseréje metioninra a 790-es aminosavnál, ami vaskosabb, térben nagyobb oldalláncot eredményez, s emiatt a reverzibilis EGFR-TKI-k, erlotinib/gefitinib nem vagy nehezen férnek hozzá az EGFR-hez, ami a kötődésüket nagyon lecsökkenti. A T790M mutáció miatt az EGFR jobban köti az ATP-t. Mivel az erlotinib és a gefitinib reverzibilis ligandumai az EGFR-TK-nak és versenyben vannak az ATP-vel ugyanarra a kötőhelyre, az EGFR megnövekedett ATP-affinitása révén kisebb az esélye az EGFR-TKI-k bekötődésének és a következményes hatékonyságnak [19, 20].

Két lehetséges feltételezés van a mutáció jelenlétére. Az egyik az, hogy már a diagnózis időpontjában, a kezelés előtt jelen van a tumorban és a kezelés hatására szelektálódva él túl. A másik az, hogy a kezelést túlélő sejtek néhányában alakul ki a kezelést követően, annak következményeként, ez az evolúciós elmélet.

Az ozimertinib az első mutációszelektív harmadik generációs EGFR-TKI, amelynek nagy előnye, hogy irreverzibilisen gátolja a mutáns EGFR-t, a rezisztenciát okozó T790M mutáns típust is, míg a vad típusú EGFR-hez csupán minimális kötődést mutat, emellett nagyon jó a tolerálhatósága. Hatékonyságát az AURA Extension, az AURA2 és 3-as vizsgálatok igazolták.

Az AURA Extension és az AURA2 vizsgálat két nyílt, egykaros fázis II-es vizsgálat volt, amelybe 201, illetve 210 beteg került [21]. Olyan EGFR T790M mutáns nem kisesejtes karcinómás betegek kerülhettek a vizsgálatba, akik egy elsővonalbeli szisztémás kezelés (kemoterápia vagy EGFR-TKI) mellett progrediáltak. A betegek 80 mg/nap ozimertinibkezelést kaptak. A terápia hatékonyságát mutatja, hogy a betegek 70%-a objektív választ mutatott, és a betegek 92%-ánál igazolták a betegség kontrollját. Az átlagos progressziómentes túlélés 9,9 hónap volt. A biztonságossági adatok alapján a legtöbb mellékhatás grade 1 és 2 súlyosságú volt. A leggyakoribb a bőrkiütés volt 40%-ban és a hasmenés 33%-ban. Grade 3-as hasmenés és bőrkiütés 1%-ban fordult elő, ennél súlyosabb, grade 4 mellékhatás nem szerepelt.

Az AURA3 fázis III-as vizsgálat másodvonaltól zajlott, amelybe 419 beteg került bevonásra [18]. A vizsgálat bevonási kritériuma volt, hogy a beteg EGFR-mutáns beteg, aki első vonalban kapott már TKI-terápiát, és arra progrediált. Feltétele volt, hogy a progresszió után a T790M rezisztenciamutáció kimutatott legyen a betegeknél. A T790M mutáció meghatározása történhetett ismételt biopsziából vagy folyékony mintavétellel (liquid biopsziából), azaz a vérben keringő daganatsejtek EGFR-státuszának meghatározásával. Stabil agyi metasztatizáló betegek bekerülhettek a vizsgálatba. A betegek kétharmada napi 80 mg ozimertinibet kapott, egyharmada platina-pemetrexed kezelést.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt, a másodlagos végpont az objektív tumorválasz, a teljes túlélés, a betegség kontrollja (DCR) és a biztonságosság volt. A bevont betegek kétharmada nő volt, közel 70%-uk soha nem dohányzott. Etnicitás szerint kétharmaduk ázsiai és egyharmad volt európai beteg. A betegek kétharmadánál EGFR exon 19-es mutáció igazolódott, a többinél exon 21-es mutáció. Stabil agyi metasztatizálással 35% került a vizsgálatba. A vizsgálat elsődleges végpontja teljesült, a betegek medián progressziómentes túlélése ozimertinib mellett 10,1 hónap volt, míg a kemoterápiás kárnál 4,4 hónap (HR: 0,30, $p < 0,001$). Külön vizsgálva az agyi metasztatizáló betegeket, itt is szignifikánsan hosszabb volt a medián túlélés az ozimertinib javára, 8,5 vs. 4,2 hónap (HR: 0,32, $p < 0,001$). A másodlagos végpontok közül az objektív tumorválasz szignifikánsan magasabb volt az ozimertinibkezelés mellett (71%), míg csak 31% a kemoterápia mellett ($p < 0,001$). A betegség kontrollja is szignifikánsan az ozimertinib mellett volt jobb, 93% vs. 74% ($p < 0,001$). Minden alcsoporthoz az ozimertinibterápia bizonyult előnyösebbnek. A biztonságossági adatok alapján grade 3-4 mellékhatás 23%-ban fordult elő ozimertinib mellett és 47%-ban a kemoterápia mellett, azonban nem volt 1%-nál magasabb egyik tünetet

nézve sem, beleértve a hasmenést, bőrkütiést és az ILD megjelenését is. Magasabb májfunkciós értékek nem jelentkeztek grade 3–4 mellékhatásként. A fenti adatok azt bizonyítják, hogy egy nagyon hatékony és kevés mellékhatással járó készítményről van szó, a mellékhatásprofilja jobb, mint az eddig használt első és második generációs TKI-ké.

Az AURA3 vizsgálat igazolta, hogy az EGFR-mutáns NSCLC esetén, az első, illetve második generációs EGFR-TKI mellett észlelt progresszió után, ha T790M rezisztenciamutáció igazolódik akár szövettani, akár liquid biopsziás mintából, az ozimertinib, mint harmadik generációs TKI a leghatékonyabb terápia a betegek számára. Az ozimertinib az elsőként törzskönyvezett harmadik generációs TKI az EGFR-T790M mutáció pozitív előrehaladott vagy metasztatikus tüdő-adenokarcinómában. A javasolt napi dózisa 80 mg [21].

Ozimertinib első vonalban – FLAURA vizsgálat

A FLAURA vizsgálatban az ozimertinibet gefitinibbel hasonlították össze TKI-naív betegeknek első vonalban [22]. A medián PFS szignifikánsan hosszabb volt az ozimertinibkaron: 18,9 hónap, a 10,2 hónaphoz képest (HR: 0,46, 95% CI: 0,37–0,57, $p<0,001$), és kedvezőbb volt a mellékhatások terén is. Tekintettel a harmadik generációs készítmény klinikai előnyeire és kedvezőbb mellékhatásprofiljára, első vonalbeli alkalmazásának sikerét igazolta ez a vizsgálat. 91 betegből származó plazmaanalízisek eredményei alapján, az első vonalban alkalmazott ozimertinib mellett leggyakrabban megjelenő rezisztenciamutációk az alábbiak voltak: MET-amplifikáció 15%, HER2-amplifikáció 2%, PIK3CA 7%, BRAF 3%, EGFR C797S rezisztenciamutáció 7%, KRAS-mutáció 3%. A vizsgált betegek több mint 60%-ában nem tudtak rezisztenciamechanizmust kimutatni. Az NCCN és ESMO irányelve első vonalban javasolja az ozimertinibterápiát EGFR-mutáns betegek esetén.

Magyarországon első vonalban nincs finanszírozva az ozimertinibterápia. Ha a beteg első vonalban első vagy második generációs TKI-terápiát kapott és progrediált, és a progresszió hátterében igazolható T790M rezisztenciamutáció, akkor lehet onkoteam javaslata alapján egyedi méltányossági kérelmet beadni az ozimertinibterápiára.

ALK-TRANSZLOKÁCIÓ TÜDŐDAGANATBAN

Az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) gén kóros működését 1994-ben fedezték fel non-Hodgkin-limfómában. A gén jelentőségét NSCLC-ben 2007-ben ismerték fel [23, 24]. Azt tapasztalták, hogy az NSCLC-k 3–7%-ában az ALK fehérje az EML4 fehérjével fúzióban fordul elő és a fúziós fehérje felelőssé tehető a malignus sejtproliferációért és növekedésért (EML4: ehinodermális mikrotubulus asszociált fehérje-4). Az ALK-EML4 fúziós fehérje jellegzetesen nem dohányzó adenokarcinómás betegekben mutatható ki. Az NSCLC genotipizálása nyomán igazolták, hogy az aktiváló EGFR-mutáció, az ALK-EML4 fúziós fehérje, illetve a KRAS-mutáció egymást szinte kizáró mutációk, vagyis ha az egyik mutáció fennáll a daganatban, a másik kettő szinte bizonyosan nincs jelen.

Kettős mutáció együttes jelenléte nagyon ritka. Ez a jelenség az ún. „onkogénaddikció”, ami alatt az egyes daganatok azon sajátosságát értik, hogy malignus biológiai viselkedésük döntően egyetlen onkogén mutációtól függ.

Első generációs ALK-gátló: krizotinib

Krizotinib másod- és többedvonalon – PROFILE 1007 [25, 26] 2011-ben az FDA, majd 2012-ben az EMA is törzskönyvezte az első ALK-gátló terápiát, a krizotinibet a PROFILE 1007-es klinikai vizsgálat eredményei alapján másod- és többedvonalon platinabázisú kemoterápia után. A krizotinib ún. „dirty” ALK-gátlószer, mert alapvetően MET-inhibitor. A vizsgálatba 318 beteget vontak be, akik megfeleltek az alábbi kritériumoknak: ECOG 0–2, ALK-transzlokáció FISH-vizsgálattal kimutatva, első vonalban platinabázisú kemoterápia. Kezelt stabil agyi áttétes betegek bekerülhettek a vizsgálatba. A másodvonalbeli mono-pemetrexed vagy docetaxel standard terápiát hasonlították össze a krizotinib (2×250 mg) célzott terápiával. Progresszió esetén a kemoterápiás karon levő betegek kaphattak krizotinibet. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpont pedig a teljes túlélés, objektív tumorválasz, betegségkontroll, biztonságosság és életminőség volt. Az életminőséget az LC13 és QLQ-C30 objektív tesztek alapján vizsgálták. Szignifikáns PFS-előnyt igazolt a vizsgálat a krizotinibes karon a hagyományos kemoterápiás karhoz képest. Krizotinib mellett a medián PFS 7,7 hónap, míg kemoterápia mellett csak 3 hónap volt (HR: 0,49, 95% CI: 0,37–0,64, $p<0,0001$). A PFS minden alcsoportban a krizotinib mellett volt szignifikánsan hosszabb. A másodlagos végpontok közül szignifikánsan jobb tumorválaszarányt igazoltak krizotinib esetén a kemoterápiákhoz képest (65% vs. 20%, $p<0,0001$). Az életminőségtesztek alapján a betegek életminősége is a célzott krizotinibterápia mellett volt jobb. A krizotinib hasonló klinikai hasznot ad az agyi áttétekkel rendelkező betegeknek is. Jól tolerálható terápia volt a betegek számára. A leggyakoribb mellékhatás a betegek 60%-ánál a fénytörési zavar és a hasmenés volt, 55%-nál hányás, hányinger, 38%-ban májfunkció-emelkedés és közel 30%-ban perifériás ödéma a végtagokon. A keresztterápia miatt a teljes túlélésben nem igazolódott szignifikáns különbség a két terápia között. 2012 óta a hazai és nemzetközi irányelveknek megfelelően használjuk a krizotinibterápiát másod- és többedvonalon.

Krizotinib első vonalban – PROFILE 1014

Európában 2015-ben a PROFILE 1014-es vizsgálat eredményei alapján törzskönyvezték a krizotinibet első vonalban ALK-transzlokációt mutató NSCLC-ben [27]. A vizsgálatba 343, ALK-transzlokációt mutató, kezelésnaív beteget vontak be, akik közül fele krizotinibterápiát kapott napi 2×250 mg dózisban, míg a másik fele ciszplatín/karboxiplatin+pemetrexed standard kezelést. Stabil agyi metasztázissal rendelkező beteg bekerülhetett a vizsgálatba. Az elsődleges végpontként a PFS-ben szignifikáns előnyt jelentett a krizotinib célzott terápia a betegeknek a hagyományos platinabázisú kemo-

terápiával szemben (10,9 vs. 7,0 hónap, HR: 0,45, 95% CI: 0,25–0,60, $p < 0,0001$). A tumorválasz is szignifikánsan a krizotinibcsoportban volt jelentősebb (74% vs. 45%, $p < 0,0001$). Az életminőség is a célzott terápia mellett volt jobb. A betegek 70%-a kapott krizotinibterápiát a kemoterápiás karban progresszió után. Hasonló volt a mellékhatásprofil, mint a fenti 1007-es vizsgálatban. Az agyi metasztázisos betegek is előnyt élveztek a célzott terápiával. Az irányelvek a fenti vizsgálat alapján javasolják ALK-transzlokációt mutató betegnél első vonalban a krizotinibterápiát. A krizotinibkezelés mellett kialakult oligoprogresszió esetén, ha azt lokálisan lehetőség van kezelni (sztereotaxiás agyi besugárzás stb.), a krizotinibterápia további adását javasolják az irányelvek [28].

Második generációs ALK-gátló kezelések – krizotinibrezisztencia (29–31)

A szerzett EGFR-TKI-rezisztenciához hasonlóan az ALK-transzlokációt mutató adenokarcinómák krizotinibkezelése nyomán is rezisztencia alakul ki krizotinibbel szemben, amikor progresszió alakul ki a primer tumorban, vagy újabb távoli metasztázis alakul ki. A krizotinibkezelés mellett a leggyakoribb távoli metasztázis az agyi áttét. A háttérben ALK-, ErbB1-, ErbB2-, vagy ErbB3-amplifikáció, új ALK-mutációk (pl. az L1196M vagy a G1269A) vagy egyéb más mutáció kialakulása áll. Már két második generációs ALK-gátlót is törzskönyveztek az elmúlt időszakban (ceritinib, alektinib), melyek szerzett krizotinibrezisztenciában is hatékonyak maradnak. Sőt, a krizotinib szerény központi idegrendszeri hatékonyságához képest az alektinib, mint legújabb második generációs ALK-gátló kifejezetten hatásos az agyi metasztázisokkal szemben is. Ennek az a magyarázata, hogy létezik egy fehérjepumpa az agyban, a P-glikoprotein, ami a vér-agy gátban expresszálódik és kulcsfontosságú szerepe van annak átjárhatóságában. A P-glikoprotein a krizotinibet és a ceritinibet szubsztrátjának ismeri fel, ennek megfelelően a liquorba bejutott gyógyszerhez kapcsolódik és a vér-agy gáton átpumpálja a keringés felé. Az alektinib nem szubsztrátja a P-glikoproteinnak, így agyi koncentrációja magasan felülmúlja a krizotinibét és a ceritinibét [32–34].

Ceritinib – ASCEND vizsgálatok (35–37)

A ceritinib törzskönyvezték első vonalban és krizotinibrezisztencia esetén is ALK-transzlokációt mutató NSCLC-ben. A ceritinib hatékonyságának első eredményeit az ASCEND-1 és -2 vizsgálat adta. Az ASCEND-1 fázis I-es vizsgálat alapján a megfelelő dózist keresték, ami ceritinib esetén napi 1×750 mg. Mind a terápiánai, mind a kemoterápiával és krizotinibbel előkezelt, ALK-transzlokációt mutató, III/B és IV-es stádiumú betegek bekerülhettek a vizsgálatba. Abban az alcsoportban, ahol krizotinibterápia után kapták a betegek a ceritinibet, 163 beteg adatait feldolgozva a medián PFS 6,9 hónap volt, az ORR 56,4%. Az ASCEND-2 fázis II-es vizsgálatba 140 ALK-transzlokációs beteg került, akik előzetesen kemoterápiás kezelést és utána krizotinibterápiát kaptak. Napi 750 mg ceritinib mellett a medián PFS 5,8 hónap, az ORR 40,7% volt. Az ASCEND-1 és

ASCEND-2 vizsgálat eredményei alapján törzskönyvezte az európai hatóság a ceritinibet azoknál az ALK-transzlokációs betegeknél, akik krizotinib mellett progrediáltak.

Az ASCEND-5 fázis III-as vizsgálat legalább egy platina-bázisú kemoterápia, majd krizotinib adása utáni progresszió esetén vizsgálta a ceritinib hatékonyságát 231 előrehaladott NSCLC-s betegen, akik közül 58%-nak stabil agyi metasztázisa is volt. A kemoterápiás karon levő betegek progresszió esetén kaphattak ceritinibet. Ceritinib mellett a medián PFS 5,6 hónap vs. 1,6 hónap (HR: 0,49, 98% CI: 0,36–0,67, $p < 0,001$) volt a ceritinib javára. A keresztkelés miatt az OS nem értékelhető. Az ORR 39,1% vs. 6,9% volt a ceritinib javára. Az agyi metasztázisos betegek agyi ORR-je szignifikánsan jobb volt, mint a kemoterápiás karon. Az életminőség az objektív kérdőívek alapján az ALK-gátló kezelés mellett volt jobb. A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, hányás, fáradékonyság és emelkedett májenzimszintek voltak.

A ceritinib hatékonyságát első vonalban előrehaladott ALK-transzlokációs NSCLC-ben az ASCEND-4 fázis III-as klinikai vizsgálat igazolta 374 beteg bevonásával, akik vagy napi 750 mg ceritinibet, vagy platinabázisú kemoterápiát kaptak. A betegek 78%-a volt 65 évnél fiatalabb, és 32,2%-nak agyi metasztázisa volt. Ceritinibet kaphattak a betegek a kemoterápiás karon progresszió esetén. A ceritinibterápiával a medián PFS 16,6 vs. 8,1 hónap (HR: 0,55, 95% CI: 0,42–0,73, $p < 0,001$) volt a ceritinib javára. Az ORR 72,5% vs. 26,7% volt, szignifikáns különbség az ALK-gátló előnyére. Az agyi metasztázis ORR-je 72,7% volt ceritinib és 27,3% kemoterápiás kezelésekk mellett. Agyi metasztázissal és anélkül is szignifikánsan hosszabb volt a ceritinib mellett a betegek PFS-e. A teljes túléléshez nem volt megfelelő adat a keresztkelések miatt.

Alektinib – NP28673, NP28761 és ALEX vizsgálat (38)

2017. februárban törzskönyvezte az európai hatóság az alektinibet, mint második generációs ALK-gátlót a krizotinibkezelésben részesült, előrehaladott, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére monoterápiában napi 2×600 mg dózisban. Az alektinib előnye, hogy aktív a legtöbb ALK-transzlokáció megléte esetén is, ezért ha krizotinibterápia mellett alakul ki progresszió, aminek a háttérében a rezisztenciamutációk kialakulása áll (L1196M, G1269A vagy egyéb), az alektinib hatásossága fennmarad. Az alektinib másik előnye, hogy a krizotinibbel szemben fokozott aktivitást mutatott intrakraniális tumormodellekben. Az alektinib penetrál a központi idegrendszerbe, és ott meghaladja az *in vitro* mért IC50 ALK-gátló-koncentrációt.

Az alektinib hatásosságát és biztonságosságát két fázis I/II-es nyílt, egykaros klinikai vizsgálatban (NP28673 és NP28761) tanulmányozták olyan ALK-transzlokációs előrehaladott NSCLC-s betegeknél, akiket korábban krizotinibbel kezeltek. Egykaros volt a vizsgálat, mindenki 2×600 mg alektinibet kapott progresszióig. Elsődleges végpont a független értékelők általi (IRC) ORR volt, a másodlagos végpont a PFS, CNS-ORR, betegségkontroll (DCR) és a biztonságosság volt. A betegek közel 70%-a sohasem

dohányzott, 99%-a IV-es stádiumú beteg volt és 60%-uknak volt agyi metasztázisa. A betegek 20, illetve 26%-a csak krizotinibterápiát kapott, míg 80, illetve 74%-uk kemoterápiát és krizotinibet egyaránt. A két vizsgálatban az elsődleges végpont ORR 50,8%, illetve 52,2%, míg a betegségkontroll 78,7%, illetve 79% volt. A medián PFS 8,9 hónap, illetve 8,2 hónap. A két vizsgálat összesített eredményeit értékelve a medián PFS 8,3 hónap, a medián OS 26 hónap volt. A központi idegrendszeri (CNS) metasztázisok összesített eredménye azt igazolta, hogy a CNS-ORR 64% volt a mérhető agyi metasztázisok esetén, míg 44% a nem mérhető csoportban. A központi idegrendszeri betegségkontroll (CNS-DCR) mindkét csoportban magas volt, 90% és 86%. A leggyakoribb mellékhatások a székrekedés, gyengeség, perifériás ödéma, izomfájdalom és a hányinger voltak. Az alektinib nagyon hatékony és biztonságos kezelésnek bizonyult a két vizsgálat alapján, törzskönyvezte az amerikai (FDA) és európai hatóság (EMA) a készítményt krizotinib utáni progresszió esetén előrehaladott NSCLC-ben [39–41].

A 2017-es ESMO-konferencián szeptemberben jelentették be a fázis III-as ALEX vizsgálat eredményeit, alektinib és krizotinib direkt összehasonlítását terápiáinak betegeken első vonalban. 303 beteg került a vizsgálatba, akik 2×600 mg alektinibet vagy 2×250 mg krizotinibet kaptak. Az elsődleges végpont a vizsgálok általi PFS volt, a másodlagos CNS-progresszióig eltelt idő, OS, ORR, biztonságosság és tolerálhatóság. A medián PFS-t az alektinib esetén nem érték el, míg a krizotinib esetén 11,1 hónap volt. Szignifikáns előnye volt első vonalban az alektinibterápiának a krizotinibhez képest, mivel a betegek 53%-ánál csökkentette a progresszió vagy a halálozás kockázatát (HR: 0,47, $p < 0,0001$). Agyi metasztázisok esetén a PFS alektinibnél 25,4 hónap, krizotinib esetén 7,4 hónap volt (HR: 0,37, $p < 0,0001$). Ahol nem volt agyi metasztázis, a medián PFS alektinibnél 38,6 hónap, krizotinib esetén 14,8 hónap volt (HR: 0,46, $p < 0,0001$). E vizsgálat alapján törzskönyvezték első vonalban az alektinibterápiát ALK-transzlokációs NSCLC-ben [42, 43]. Mind az ESMO, mind az NCCN ajánlása már első vonalban is javasolja az alektinibterápiát a fenti kimagasló eredmények miatt. Rezisztenciamutáció kialakulhat ALK-TKI-kezelés mellett. A második generációs ALK-gátlók mellett a leggyakrabban kialakuló rezisztenciamutáció a G1202R.

Harmadik generációs ALK-gátló, a lorlatinib – NCT01970865 vizsgálat

A lorlatinibet a fázis II-es NCT01970865 [44] klinikai vizsgálatban értékelték 5 karon az ALK-transzlokációt mutató, korábban ALK-TKI-előkezelt betegeknél progressziót követően. A lorlatinib az ALK-mutációk széles spektrumát lefedi, központi idegrendszeri penetrációja alapján intrakraniális aktivitású korábban ALK-TKI-kezelésben nem részesült betegeknél is, valamint az első és második generációs ALK-TKI-kezelésnél bekövetkező progresszió esetén javasolt. A lorlatinib tehát első vonalban is és szekvenciális kezelés során a második generációs ALK-TKI-kezelésnél bekövetkező progresszió után is hatásos készítmény.

Hazai gyakorlat ALK-transzlokációt mutató NSCLC kezelésében

A szekvenciális kezelés előnyét preferálja a magyar finanszírozási protokoll, hasonlóan az EGFR-mutáns tüdőrák kezeléséhez. Onkoteam javaslata esetén ALK-transzlokációt mutató NSCLC esetén első választási lehetőség az alektinib vagy a krizotinib. Ha a terápiáinak betegnek agyi metasztázisa van a diagnózis időpontjában, akkor alektinib az első választási javaslat. Ha krizotinib volt az első választás és progrediált a beteg, akkor második választásként alektinib javasolt, és ha emellett is progrediált a beteg, akkor harmadik generációs ALK-gátló, a lorlatinib a javasolt terápia. Ha alektinib volt az első választás, akkor progresszió esetén lorlatinib a javasolt a terápia folytatására. Krizotinib (2×250 mg), alektinib (2×600 mg) onkoteam indikációja alapján tételes finanszírozásban elérhető. Lorlatinibterápia egyedi méltányosságban hozzáférhető.

ROS1-TRANSZLOKÁCIÓS NSCLC KEZELÉSE

ROS1-transzlokált NSCLC elsősorban szintén a nem dohányzó fiatalabb korosztály között a gyakoribb, mint az EGFR-mutáció és ALK-transzlokáció. Gyakorisága 1–2% világszerte. Az első hatásos törzskönyvezett készítmény a ROS1-transzlokált NSCLC kezelésére a krizotinib volt. A PROFILE 1001 klinikai vizsgálatban [45] a krizotinibet a megelőző standard kezelés melletti progrediáló NSCLC-ben alkalmazták. A medián kezelési időtartam 23,2 hónap [95% CI: 15,0–NR], a medián PFS 19,3 hónap [95% CI: 14,8–NR], a 12 hónapos túlélés 79% [95% CI: 78,8–96,0] volt. A ROS1-transzlokált NSCLC-ben az első törzskönyvezett készítmény, amely egyedi méltányossági kérelem alapján elérhető mind első, mind többedvonalban.

Az entrektinibet 2020 nyarán törzskönyvezték a ROS1-transzlokációt mutató NSCLC kezelésében. Három fázis I-II-es vizsgálatának eredményei (STARTRK-2, STARTRK-1 és ALKA-372-001) bizonyították a hatásosságát 94 ROS1-pozitív betegnél [46]. Elsődleges végpont az ORR volt, 73,4% [95% CI: 63,3–82,0] Másodlagos végpont a PFS volt, a medián PFS: 16,8 hónap [95% CI: 12,0–21,4] [47]. Az entrektinib klinikailag jelentős és tartós szisztémás választ eredményezett a ROS1-transzlokációt mutató NSCLC esetében függetlenül a kiindulási CNS-metasztázis jelenlététől. Az entrektinib tolerálható és menedzselhető mellékhatásokkal bír. A legtöbb AE megoldható volt dóziszfelfüggesztéssel/csökkentéssel, és a gyógyszer teljes abbahagyásának aránya alacsony volt. Napi ajánlott dózis 600 mg egy alkalommal. Mellékhatás esetén csökkenteni lehet a dózist, de napi 200 mg alá már nem vihető.

NTRK-TRANSZLOKÁLT NSCLC

A TRK (tropomiozin receptor kináz) fehérjék, a TrkA, TrkB és TrkC, az NTRK1, NTRK2 és NTRK3 gének által kódolt receptor-tirozinkinázok. Onkogén TRK fúzió számos malignus tumorban létrejön, a tüdődaganatban nagyon ritka. Egy tanulmányban 1378 NSCLC daganatban csak 0,1% volt a gyakorisága [48]. 2020 nyarán törzskönyvezték az entrektinibet az NTRK-transzlokált daganatos betegek kezelésére, a fentebb említett három fázis

I-II-es vizsgálat (STARTRK-2, STARTRK-1 és ALKA-372-001) eredményei alapján [49]. 54 beteg adatainak a feldolgozásával az entrektinib 59%-os szisztémás ORR-t ért el, a medián PFS 11,8 hónap, a medián OS 23,9 hónap volt.

BRAF-MUTÁCIÓ NSCLC-BEN

A BRAF-mutáció az NSCLC-ben 2–4%-ban van jelen, a fele klasszikus V600E mutáció, a másik fele pedig non-V600E mutáció [50]. Kemoterápiával előkezelt, BRAF V600E pozitív NSCLC-s betegekben a dabrafenib- és trametinib- (MEK inhibitor) kezelés 64%-os ORR-t eredményezett, míg a dabrafenib-monoterápia esetén csak 33% volt az ORR [51]. A medián PFS 9,7 hónap volt a kombinált kezelés mellett, míg 5,5 hónap a dabrafenib-monoterápiánál. A fenti eredmények alapján törzskönyvezték a dabrafenib+trametinib kombinációs kezelést BRAF V600E mutáció pozitív metasztatikus NSCLC kezelésére. A kezelés hatékonysága hasonló volt a terápianai és az előkezelt betegek esetében.

RET-TRANSZLOKÁLT NSCLC KEZELÉSE

RET-transzlokáció NSCLC esetében 1-2%-ban fordul elő, leggyakoribb fúziós partner a KIF5B. Jelenleg nincs törzskönyvezett készítmény a RET-transzlokált NSCLC kezelésére. Egy fázis II-es vizsgálat a kabozantinib és a vandetinib esetén 28%, illetve 18–47% ORR-t igazolt NSCLC-ben [52]. Egy másik készítmény, a LOXO-92 jelentős terápiás választ eredményezett, 65%-os ORR-t és jó központi idegrendszeri aktivitást mutatott RET-transzlokált NSCLC-ben fázis I-es vizsgálatban [53].

MET EXON 14 „SKIPPING” NSCLC KEZELÉSÉBEN

A MET exon 14 kiesése/delécióna az NSCLC-k 2-3%-ában fordul elő [54]. Az exon 14 illesztési helyein bekövetkező szomatikus mutációk olyan változást (MET exon 14 skipping) hoznak létre a MET génben, aminek következtében megnövekszik a stabilitása és csökken a fehérjetermékének degradációja. Ilyen esetben MET-gátló kezelés hatékonyságot mutat. A PROFILE 1001-es klinikai vizsgálatban 15 betegből 10-nél terápiás választ igazolt a krizotinib. Klinikai vizsgálatban van a kabozantinib, glesatinib, capmatinib, savolitinib, tepotinib és merestinib [55].

HER2-MUTÁNS NSCLC

Az idei ASCO-2020 konferencián mutatták be az előzetes eredményeit a DESTINY-Lung01 klinikai vizsgálatnak, amelyben a trastuzumab-deruxtekan terápival kezelték a HER2-mutáns NSCLC-s betegeket. Az ORR 61%, a medián DOR-t nem

érték el, becsült PFS 14 hónap. A vizsgálat alapján a jövőben a trastuzumab-deruxtekan egy potenciális új kezelési lehetőség előrehaladott stádiumú, HER2-mutáns NSCLC esetén. Egyelőre törzskönyvvvel nem rendelkezik még a készítmény.

KRAS-MUTÁNS NSCLC

KRAS-mutáns tüdődaganat hazánkban 25–30%-ban fordul elő. Tüdő-adenokarcinómában a KRAS gén aktiváló mutációját már évtizedekkel ezelőtt igazolták, azonban még a mai napig nincs célzott kezelés KRAS-mutáns NSCLC esetében. A mutációk leggyakrabban a 2-es exonon figyelhetők meg (G12C: 39%, G12D: 17% vagy a G12V: 21%) [56, 57]. Jelenleg folyik klinikai vizsgálat biztató eredményekkel KRAS G12C mutáns betegek kezelésében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerencsére azt mondhatjuk, hogy az NSCLC-s betegeknek egyre szélesebb molekuláris célzott terápiás lehetőségeink vannak, hogy a betegek nagy részénél legyen lehetőség megtalálni a számára leghatékonyabb személyre szóló terápiát. Ehhez az kell, hogy a szövettani eredmény után a lokálisan előrehaladott és távoli metasztatizáló, inoperábilis betegeknek mihamarabb megkérjük a molekuláris vizsgálatokat. Ennek tudatában lehet az onkoteam ülésén dönteni a betegeknek a leghatékonyabb személyre szabott terápiáról. A terápiás döntésnél figyelembe kell venni a kezeléssel elérhető hosszabb progressziómentes túlélést és a teljes túlélést is, ezenkívül fontos a célzott terápia mellékhatásprofilja is, hiszen tartós hosszú távú kezelésekről van szó. Egyre inkább a kombinált kezelési lehetőségek felé mennek a klinikai vizsgálatok, amelyben a célzott terápiákat kemoterápiával vagy immunterápiával kombinálják. A mutációval rendelkező NSCLC-s betegek egy külön identitás. Jóval fiatalabbak, mint az átlagos tüdődaganatos betegek, aktív dolgozók, és a nagyobb részük soha nem dohányzott, vagy csak minimális mértékben. Az agyi metasztatizáció megjelenése ezeknél a betegeknek a diagnózis időpontjában 40% körüli, és a kezelés alatt a leggyakoribb első metasztatizáció az agyi áttét. Emiatt nagyon fontos, hogy ezeknek a célzott terápiáknak az agyi penetrációja megfelelő legyen az agyi metasztatizáció megelőzésére és kezelésére. Ameddig egy mutációra van célzott kezelési lehetőség, azt kell kihasználni, mivel az a beteg számára a leghatékonyabb. Ha már nincs további célzott kezelési lehetőség, akkor a standard citosztatikus kezelés jön szóba.

IRODALOM

1. Moldvay J, Bogos K. Molekuláris célzott terápia tüdőrákban – Nemzetközi elmélet, hazai gyakorlat. Med Thorac 71:355–365, 2018
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350:2129–2139, 2004

3. Harrison PT, Vyse S, Huang PH, et al. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol 61:167–179, 2020
4. Mok TS, Wu YL, Thonprasert S, et al. Gefitinib or paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361:947–957, 2009
5. 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
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239–246, 2012
 7. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 34:3248–3257, 2016
 8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31:3327–3334, 2013
 9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:213–222, 2014
 10. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2:141–151, 2015
 11. Haaland B, Tan PS, de Castro G, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol* 6:805–811, 2014
 12. Liang W, Wu X, Fang W. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 9:e85245, 2014
 13. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 5:577–589, 2016
 14. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28:270–277, 2017
 15. Takeda M, Nakagawa K. Toxicity profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with epidermal growth factor receptor gene mutation-positive lung cancer. *Mol Clin Oncol* 1:3–6, 2017
 16. Mok TS, Cheng Y, Zhou X. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 36:2244–2250, 2018
 17. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 27(suppl 5), 2016
 18. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 376:629–640, 2017
 19. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352:786–792, 2005
 20. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 9:1046–1061, 2014
 21. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 12:1643–1652, 2016
 22. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378:113–125, 2018
 23. 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
 24. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 131:1190–1203, 2007
 25. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12:1004–1012, 2011
 26. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 25:415–422, 2014
 27. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385–2394, 2011
 28. Solomon BJ, Kim DW, Nakagawa K, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177, 2014
 29. Gainor JF, Tan DS, De Pas T, et al. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. *Clin Cancer Res* 21:2745–2752, 2015
 30. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 11:473–481, 2014
 31. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 18:1472–1482, 2012
 32. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 363:1734–1739, 2010
 33. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a Phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 15:1119–1128, 2014
 34. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 19:679–690, 2011
 35. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 370:1189–1197, 2014
 36. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 74:1023–1028, 2014
 37. Zykadia alkalmazási előírás., www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
 38. Alecensa alkalmazási előírás., www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
 39. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (R05424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, Phase 1–2 study. *Lancet Oncol* 14:590–598, 2016
 40. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34:4079–4085, 2016
 41. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 34:661–668, 2016
 42. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:829–838, 2017
 43. Shaw AT, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. *J Clin Oncol* 35(18_suppl):LBA9008, 2017
 44. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:1654–1667, 2018
 45. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, et al. Benefit-risk summary of crizotinib for the treatment of patients with ROS1 alteration-positive, metastatic non-small cell lung cancer. *Oncologist* 21:974–980, 2016
 46. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 21:261–270, 2020
 47. Rozlytrek (entrectinib) alkalmazási előírás
 48. Farago AF, Le LP, Zheng Z, et al. Durable clinical response to entrectinib in NTRK1-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 10:1670–1674, 2015
 49. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 21:271–282, 2020
 50. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium experience. *J Thorac Oncol* 10:768–777, 2015
 51. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:642–650, 2016
 52. Li GG, Somwar R, Joseph J, et al. Antitumor activity of RXDX-105 in multiple cancer types with RET rearrangements or mutations. *Clin Cancer Res* 23:2981–2990, 2017
 53. Drilon AE, Subbiah V, Oxnard GR, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET altered cancers. *J Clin Oncol* 36(15_suppl):102, 2018
 54. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, et al. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations. *J Thorac Oncol* 11:1493–1502, 2016
 55. Engstrom LD, Aranda R, Lee M, et al. Glesatinib exhibits antitumor activity in lung cancer models and patients harboring MET exon 14 mutations and overcomes mutation-mediated resistance to type I MET inhibitors in nonclinical models. *Clin Cancer Res* 23:6661–6672, 2017
 56. Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep* 7:39721, 2017
 57. Yu HA, Sima CS, Shen R, et al. Prognostic impact of KRAS mutation subtypes in 677 patients with metastatic lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 10:431–437, 2015