

Gefitinib v monoterapii u nemocných s pokročilým NSCLC nesoucím aktivující mutaci EGFR zlepšuje významně léčebné výsledky oproti standardní chemoterapii – aktualita z klinické praxe

Zemanová M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Léčba nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s více než 40% primárně metastazujících a dalšími 40% dříve nebo později recidivujících lokalizovaných stadií, kde medián přežití ve čtvrtém stadiu při standardní chemoterapii je přibližně 10 měsíců, patří k nejméně úspěšným kapitolám v onkologii. U většiny případů NSCLC byla zjištěna zvýšená exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), což korelovalo se zvýšenou agresivitou tumoru a zhoršenou prognózou. Výzkum zaměřený na inhibici této signální trasy přinesl v průběhu 90. let do klinického zkoušení gefitinib.

Gefitinib je jedním z nízkomolekulárních inhibitorů tyrozinkinázy (TKI) receptoru pro EGF, který je dostupný pro perorální podávání ve standardní dávce 250 mg denně. Má dobrou toleranci, převažujícími nežádoucími účinky jsou kožní vyrážka a průjem, s četností toxicity stupně 3 a 4 pod 10%. Jedná se o první přípravek schválený k EGFR – cílené terapii u NSCLC, avšak průběh klinického výzkumu byl složitý. Úvodní studie fáze II prokázaly významnou protinádorovou účinnost u 12–18% neselektované populace s NSCLC a gefitinib byl schválen ke klinickému užití v roce 2002 v Japonsku a v roce 2003 v USA. Naše medicínská veřejnost měla možnost se s přípravkem seznámit v tzv. EAP programu v předregistračním podávání. Výsledky studií fáze III ale ukázaly, že podávání TKI u neselektované

populace NSCLC má limitovanou účinnost. Ve studii s akronymem ISEL [1], dostupné v roce 2004, nebyl zjištěn prospěch gefitinibu na přežití ve srovnání s podpůrnou léčbou u předléčené, převážně na léčbu refrakterní populace. Další studie fáze III neprokázala zlepšení výsledku léčby v případě přidání gefitinibu k chemoterapii v první linii [2]. V červnu 2005 byla registrace gefitinibu v USA zrušena, resp. byla omezena na nemocné, kteří pokračovali s prospěchem ve dříve zahájené terapii, a bylo pozastaveno registrační řízení v Evropě. Na podkladě analýzy podskupin v realizovaných studiích bylo zjištěno několik klinických charakteristik (asijské etnikum, nekuřáctví, ženské pohlaví, adenokarcinom), které byly významně spojeny s odpovědí na TKI EGFR. Vztah exprese EGFR a odpovědi na léčbu TKI byl nepřesvědčivý, s vyšší korelací mezi amplifikací genu pro EGFR a výsledkem. Pro další směr výzkumu bylo podstatné odhalení aktivujících mutací genu pro EGFR u pacientů s NSCLC [3]. Tyto aktivující mutace jsou s větší prevalencí přítomné u nekuřáků, žen, asijského etnika nebo pacientů s adenokarcinomem, což korespondovalo se zvýšenou účinností zjištěnou v těchto podskupinách. Nicméně prediktivní význam aktivující mutace pro účinnost TKI EGFR nebyl zpočátku zcela zřejmý, v retrospektivních analýzách byl pozorován též prognostický význam s lepším přežíváním nosi-



MUDr. Milada Zemanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

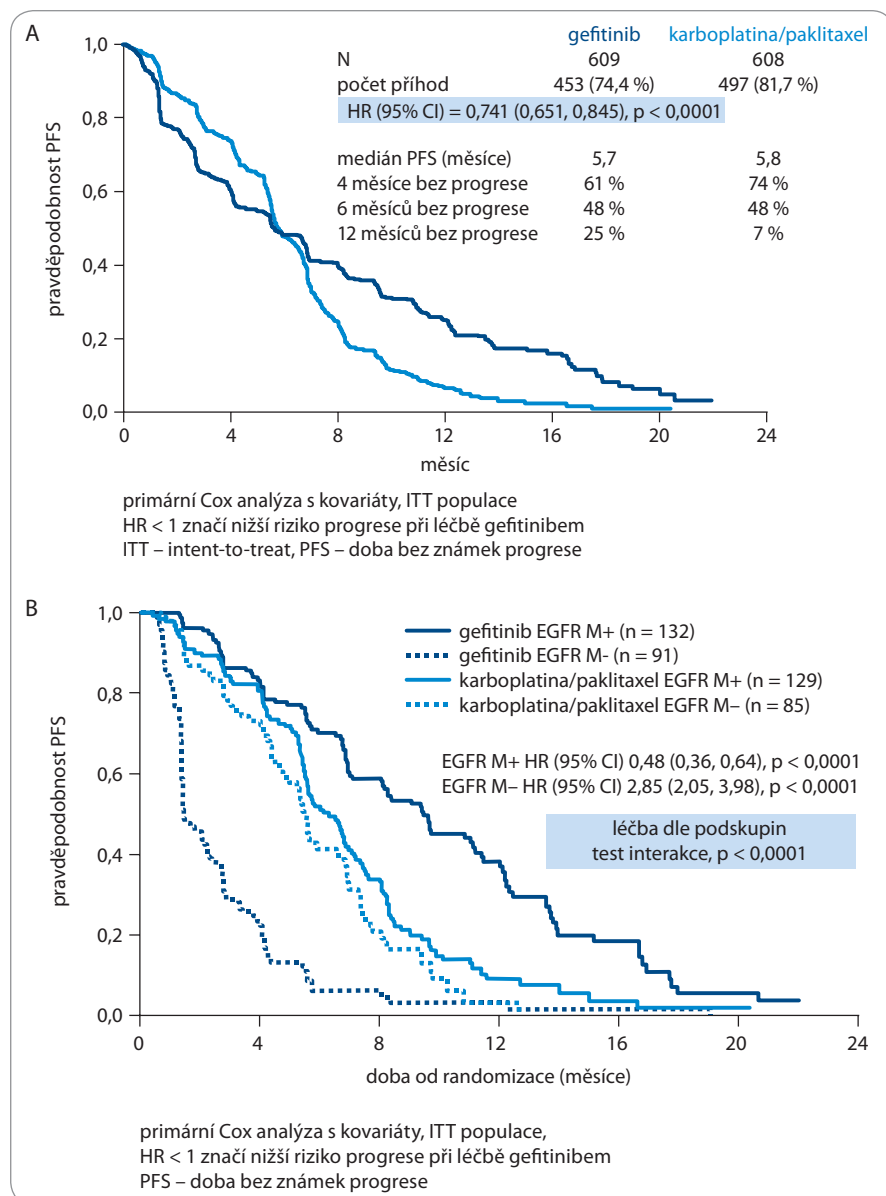
128 08 Praha 2

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 9. 2010

telů aktivujících mutací genu pro EGFR bez ohledu na druh léčby a hrála zde zřejmě roli chyba malých čísel.

S vědomím všech těchto nejasností byla v roce 2005 koncipována studie IPASS (Iressa Pan-Asia Study), do které byli zařazeni pacienti na podkladě klinické selekce (východní Asie, nekuřáci nebo slabí exkuřáci, adenokarcinom) a randomizováni k léčbě gefitinibem v monoterapii nebo chemoterapii karboplatina plus paklitaxel [4]. Tato studie splnila primární cíl prokázat lepší účinnost gefitinibu oproti chemoterapii pro přežití bez progresu (PFS – progression free survival) (HR 0,74, 95% CI 0,65–0,85, $p < 0,001$) a také četnost léčebných odpovědí byla vyšší po gefitinibu než po chemoterapii (43% vs 32%, OR 1,59, 95% CI 1,25–2,01, $p < 0,001$). Analýza účinnosti na základě stavu biomarkerů byla předem plánována a stav mutace genu pro EGFR byl znám u 437 z 1 217 zařa-



Obr. 1. Účinnost gefitinibu vs chemoterapie u populace NSCLC klinick selektované (A), a rozdělené podle přítomnosti ESFR mutace (B). Podle [4].

zených subjektů (36%). V podskupině 261 pacientů, kteří měli nádor s pozitivní EGFR aktivující mutací, bylo přežití bez progresse významně delší s gefitinibem než s chemoterapií. Naopak ve skupině 176 pacientů s nádorem s nemutovaným EGFR genem byl PFS významně delší v případě chemoterapie než léčby gefitinibem (obr.1). Prospěch léčby gefitinibem pozorovaný v celé studované populaci byl získán primárně v podskupině pacientů s EGFR mutací, s četností odpovědi na gefitinib 71,2% vs 1,1% v mutované vs nemutované podskupině. Aktivující mutace genu pro TK

EGFR byly potvrzeny jako nejsilnější prediktor léčebné účinnosti gefitinibu.

Výsledky z analýzy EGFR-pozitivní podskupiny ze studie IPASS jsou v současnosti podporovány shodným pozorováním ve dvou dalších randomizovaných studiích fáze III [5,6] u nemocných nesoucích EGFR aktivující mutaci, kdy gefitinib v první linii léčby prokázal vyšší účinnost než standardní kombinovaná chemoterapie s platinovým derivátem. V neasijské populaci je frekvence aktivujících mutací genu pro EGFR nižší než v asijské – jen přibližně 10–15%. Nicméně retrospektivní analýza studie INTEREST (docetaxel versus gefiti-

nib u předlčených NSCLC) [7] prokázala, že PFS byl významně delší po gefitinibu než po docetaxelu u neasijských pacientů s aktivující EGFR mutací. Analýzy celkového přežití v uvedených studiích budou aktualizovány, je ovšem pravděpodobné, že rozdíl bude smazán v důsledku zkříženého podání gefitinibu po progresi ve srovnávacím rameni.

Na podkladě souhrnných dat včetně výsledků studií IPASS a INTEREST byl v červnu 2009 gefitinib registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s aktivující mutací TK EGFR. Je to poprvé, kdy perorální léčba molekulárně cíleným prostředkem poskytuje vyšší účinnost a lepší kvalitu života než standardní kombinovaná chemoterapie v první linii léčby NSCLC. Zkušenosti s gefitinibem poskytují užitečné lekce pro budoucí vývoj produktů cílených na biomarkery: je nezbytné přesně definovat, na jakém biomarkeru je nádor závislý, jak tento biomarker měřit, a diagnostické metody musí být dostupné současně s cíleným inhibítorem. V současné době je v České republice očekáváno rozhodnutí o úhradě gefitinibu v této indikaci. Proto je důležité, aby nyní byla i v praxi zajištěna dostupnost vyšetření vzorků odebrané tkáně na přítomnost aktivujících mutací genu pro EGFR, která umožní cílené podávání inhibitorů EGFR-TK.

Literatura

1. 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* 2005; 366: 1527–1537.
2. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-HINACT 1. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1; 22(5): 777–84.
3. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
4. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–128.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–2388.
7. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.