

# Személyre szabott kezelés nem-kissejtes tüdőrákban – a diagnosztikától a terápiáig

Moldvay Judit dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A molekuláris célzott terápia – a lehetőségek bővülésével – egyre inkább szerephez jut a tüdőrákos betegek ellátásában. Ezzel együtt rendkívül fontossá vált a daganatnak nemcsak a pontos szövettani tipizálása, hanem molekuláris jegyeinek feltérképezése is. A rutin klinikai gyakorlatban citotoxikus kezeléskor céljából prediktív szöveti markereket még nem alkalmazunk, azonban egyre bővülnek azok a kutatási eredmények, amelyek segíthetik az onkológusokat abban, hogy egyszer majd a betegeiket egyénre szabott kemoterápiában részesíthessék. Különösen megnőhet ennek jelentősége akkor, amikor a beteg életkora, általános állapota és/vagy társbetegségei miatt a kemoterápiának még az alkalmazhatósága is megkérdőjeleződik. A tüdőrák molekuláris célzott terápiája manapság elsősorban az adenocarcinómában szenvedőknek ad reményt, az intenzív kutatások eredményeképpen azonban már körvonalazódnak további ígéretes terápiás célpontok. Napjainkban az onkopulmonológia forrongó korszakának lehetünk szemtanúi, ami minden nehézsége ellenére a tüdőrákban szenvedők és kezelőorvosaik számára egyaránt reményekkel szolgál. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 909–916.

**Kulcsszavak:** tüdőrák, személyre szabott terápia, molekuláris célzott terápia, EGFR-TKI, mutációanalízis

## Personalized treatment in non-small cell lung cancer: from diagnostics to therapy

Molecular targeted treatment, with broadening opportunities, plays an important role in the management of lung cancer patients, which renders molecular mapping of the tumor tissue crucial. In case of cytotoxic chemotherapy, there is no patient selection according to tissue biomarkers; however, there are expanding results that might help oncologists to use personalized chemotherapy in the near future. This may be of great importance when patients' age, performance status and/or co-morbidity make the applicability of chemotherapy uncertain. Nowadays, molecular targeted treatment gives hope mainly for patients with adenocarcinoma; however, promising therapeutic targets have already been outlined due to intensive research. In these days, we are experiencing a turbulent era of oncopulmonology, which – despite all difficulties – gives hope for both patients and clinicians. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 909–916.

**Keywords:** lung cancer, personalized treatment, molecular targeted treatment, EGFR-TKI, mutation analysis

(Beérkezett: 2012. április 4.; elfogadva: 2012. április 26.)

### Rövidítések

ALK = anaplastic lymphoma kinase; bFGF = basic fibroblast growth factor; c-KIT = stem cell factor receptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; ERCC1 = excision repair cross-complementation group 1; ERK = extracellular signal-regulated protein kinase; HDAC = histone deacetylase; FGFR = fibroblast growth factor receptor; FISH = fluoreszcens in situ hibridizáció; FLEX vizsgálat = First-line in Lung cancer with ErbituX vizsgálat; Flt3 = Fms like tyrosine kinase 3; HER = human epidermal growth factor receptor; HSP = heat shock protein; IGF-1R = insulin-like growth factor-1 receptor;

K-RAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MEK = mitogen-activated protein/ERK kinase; MET = mesenchymal-epithelial transition factor; mTOR = mammalian target of rapamycin; PDGF = platelet derived growth factor; PDK1 = pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 1; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN = phosphatase and tensin homolog; RRM1 = a ribonucleotide reductase regulátor alacsony szintű; TGF- $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ ; TKI = tirozinkináz-inhibitor; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor

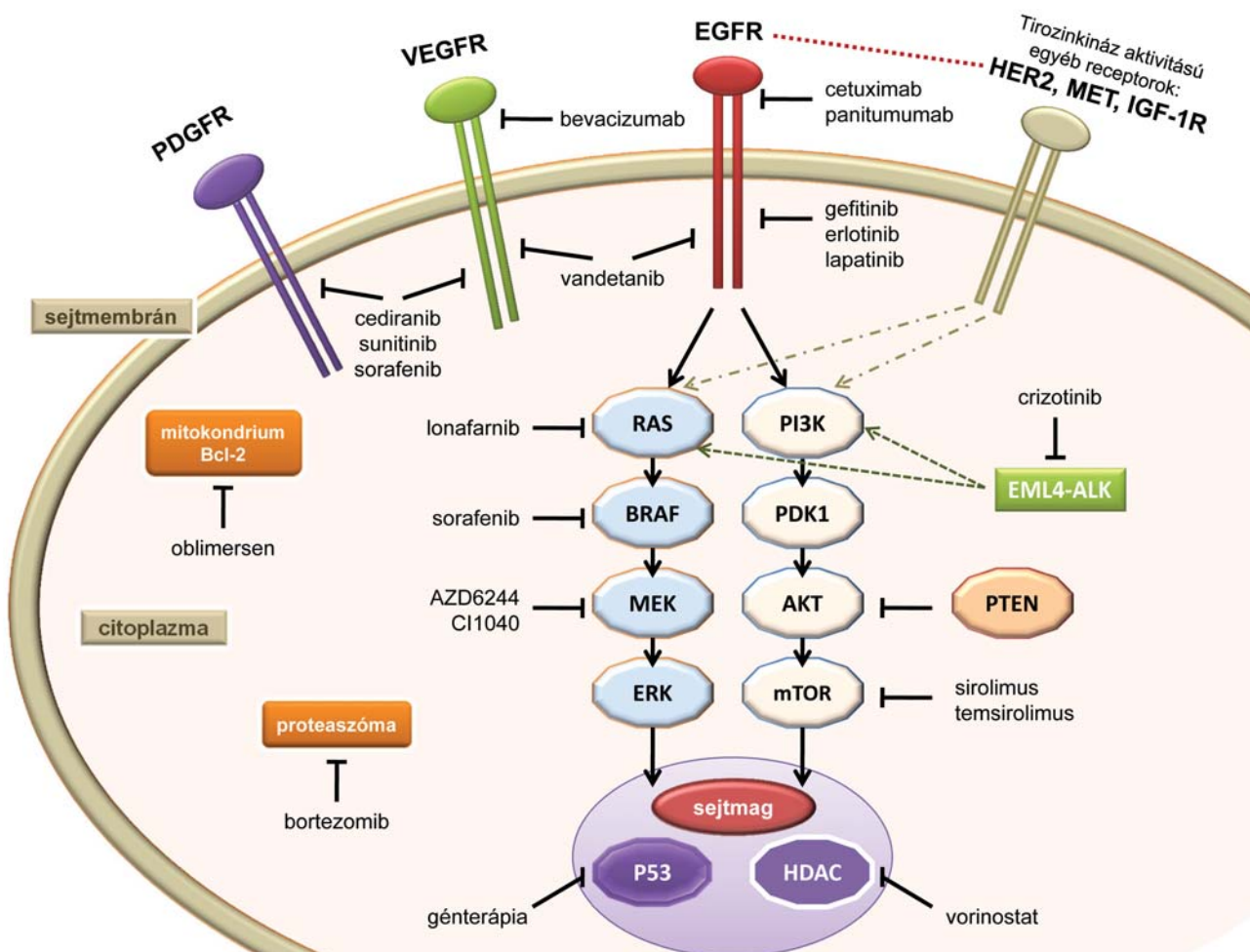
A tüdőrák világviszonylatban és Magyarországon is vezető a mortalitási statisztikát. Az utóbbi években a diagnosztika és a terápia területén tapasztalható fejlődés ellenére az ötéves túlélés még mindig csak 15% körül mozog. Az esetek közel 80%-ában a betegség igen előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, így a legjobb terápiás effektussal kecsegtető sebészi reszekció már nem jöhet szóba. A tüdőrákokat manapság még mindig két fő hisztológiai csoportra – kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákra – osztják, azonban, amint azt látni fogjuk, ez utóbbi kategória hamarosan idejélműlttá válik és helyét az egyre pontosabb szövettani tipizálás veszi át. A tüdőrákos betegek aktív onkológiai ellátását a multimodalitás jellemzi, amelynek főbb alkotóelemei a sebészi reszekció, a citotoxikus kemoterápia és a sugárterápia. Az elmúlt években ehhez csatlakozott a molekuláris célzott terápia, amelynek alkalmazása elsősorban az előrehaladott stádiumú, nem-kissejtes tüdőrákban szenvedőknél lehetséges. Az ilyen kezelést szigorú kritériumokhoz kötött betegszelekció előzi meg, ugyanakkor a terápiás eredmény nemegyszer igen látványos. A betegszelekció molekuláris patológiai vizsgálatok eredményein alapul, miáltal a klinikum és a patológia kapcsolata az utóbbi időkben igen szorosává vált.

### Hagyományos kemoterápia – modern betegszelekció

Nem-kissejtes tüdőrákoknál kemoterápia esetén az elmúlt évekig csak a daganatok körülbelül 10–20%-ánál volt megfigyelhető terápiás válasz. Manapság az új szerek alkalmazásával ez az arány 30–40%-ra emelkedett, de a kezelés hatása továbbra is főként az életminőség javulásában és a betegség kiújulásáig eltelt időtartam meghosszabbodásában mutatkozik meg, a teljes túlélésben tapasztalható nyereség csak néhány hét vagy néhány hónap. Az Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet 2011-es évkönyve szerint 2010-ben az újonnan diagnosztizált 5699 tüdőrákos beteg közül kemoterápiát összesen 2794-en kaptak, közülük 53-an neoadjuváns, 408-an adjuváns kezelésként, 556 beteg kemoradioterápia részeként, míg 1777 beteg csak kemoterápiás kezelésben részesült [1]. Az első vonalbeli kezelés standardját mind a mai napig a platinabázisú kettős, kombinált, citotoxikus kemoterápia jelenti. A kombinációk leggyakoribb összetevője a gemcitabin, a paxlitaxel, a vinorelbin, illetve újabban a pemetrexed. A választás nemritkán „empirikusan” történik, sok esetben a hozzáférhetőség vagy a mellékhatásprofil alapján.

Az utóbbi években egyre több közlemény jelenik meg azzal kapcsolatban, hogy a bronchoszkópos vagy sebészi úton eltávolított és archivált tumorszövetből olyan immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok végezhetőek, amelyek prediktív értékkel bírnak egyes hagyományos daganatellenes kezelésekre vonatkozóan. *Bepler és munkatársai* két gént és enzimfehérjét vizsgáltak, amelyek fontos szerepet játszanak a DNS

szintézisében, valamint az esetlegesen keletkező DNS-hibák kijavításában [2]. Az ERCC1 döntő szerepet játszik a platinaszármazékok indukálta DNS-adduktok kijavításában, míg az RRM1 a gemcitabin terápiás hatékonyságának egyik fő meghatározója. Mindkét esetben az enzim alacsony szintje, illetve expressziójának hiánya esetén várható a kemoterápiás szer eredményes alkalmazása. A kutatók első stádiumú nem-kissejtes tüdőrák miatt 1991 és 2001 között megoperált 187 beteg daganatszövet-mintáit vizsgálták. A vizsgált esetek 30%-ában az említett két gén szimultán overexpresszióját észlelték, és ezeknél a betegeknek a betegségmentes túlélés több mint 10 év volt, szemben az alacsony expressziójú csoporttal, ahol valamivel kevesebb mint öt év volt. Ez utóbbi betegeknek az átlagos teljes túlélés öt év volt. A kutatók azt a következtetést vonták le, hogy a túlműködést mutató csoportnál – a rendkívül jó túlélési mutatók miatt – nem szükséges kiegészítő kemoterápiát adni a műtét után. A kutatók kiemelték, hogy korábban ezeket a géneket és fehérjéket – technikai okok miatt – igen nehéz volt vizsgálni, azonban az általuk kidolgozott módszerrel objektív, megbízható és reprodukálható analízis végezhető. A klinikai gyakorlat számára igen nagy jelentősége van annak, hogy az RRM1 gén esetében az mRNS-szint és a gén által kódolt fehérje szintje között igen jó korrelációt észleltek. Ennek alapján akár elegendő lehet csak a fehérje kimutatása, ami immunhisztokémiai módszerrel végezhető és lényegesen egyszerűbb és olcsóbb, mint az adott gén molekuláris biológiai vizsgálata. A kutatási eredmény másik érdekes aspektusa, hogy ezekről a génekről korábban már bebizonyították, hogy túlműködésük esetén a tüdőrákok kevésbé reagálnak a kemoterápiás kezelésekre. Ennek hátterében az áll, hogy a kemoterápia célja éppen a daganatsejtek DNS-ének a károsítása, tehát a DNS-repair enzimek túlműködése akadályozza a daganatölő hatás kialakulását. Fokozott génműködés esetén tehát egyrészt várható a daganat kevésbé agresszív viselkedése, ugyanakkor számolnunk kell a kemoterápia hatékonyságának csökkenésével is. Ezzel szemben az alacsony génműködésű daganatoknál fokozott agresszivitás várható, de ezek lesznek azok a betegek, akik majd a legjobban reagálnak a kemoterápiára. Hasonlóképpen három másik – korábban prognosztikai jelentőségűnek tartott – szöveti markerről derült ki, hogy prediktív értékkel is bír. A BRCA1 (breast cancer gene 1) a NER (nucleotid excision repair) útvonal harmadik eleme. Overexpressziója rossz prognosztikai faktornak tartható, ugyanakkor egyben előre jelezheti a platinarezisztenciát [3]. A  $\beta$ -tubulin class-III a mitotikus orsók működésének szabályozását végzi. Immunhisztokémiai pozitivitása egyrészt kedvezőtlen prognosztikai faktor, másrészt viszont vinorelbinszenzitivitásra és taxanrezisztenciára utalhat [4]. A TS (timidilátszintáz) a DNS-bioszintézis katalizátora és egyben a pemetrexed fő terápiás célpontja. A TS-mRNS overexpressziója rossz prognózisra utal, míg az alacsony mRNS-szint prediktív



1. ábra | A tüdőrák molekuláris terápiájának főbb célpontja

értékű egy eredményes pemetrexedkezelésre vonatkozóan [5]. Tüdőrákban a TS immunhisztokémiai pozitívítása gyakrabban figyelhető meg laphámrákban, mint adenocarcinomában. Tumor-microdissectióval végzett vizsgálat során az mRNS-expresszió jó korrelációt mutatott a fehérjeexpresszióval, miáltal a klinikai gyakorlatban ígéretesnek tűnik a tumorminták rutin TS immunhisztokémiai analízise, mint a pemetrexedre vonatkozó prediktív vizsgálat [6]. A daganatok K-ras-mutáció-pozitívítása és citotoxikus kemoterápiára való rezisztenciája között több alkalommal leírtak összefüggést, de erre vonatkozóan ellentmondásosak a nemzetközi vélemények [7]. Hasonlóképpen vizsgálták az EGFR-mutáció és a kemoterápiás hatékonyság kapcsolatát, itt azonban számos alkalommal pozitív korrelációt észleltek [8]. A közelmúltban az ALK-génátrendeződésnek a pemetrexedterápiára vonatkozó pozitív prediktív szerepét igazolták [9]. Habár a szakmai ajánlások egyelőre nem tartalmazzák kötelező érvénnyel a fenti marker-vizsgálatokat, egyre bővül azonban azon publikációk köre, amelyek igazolják e vizsgálatok klinikai relevanciáját, ráadásul felmerül annak lehetősége is, hogy egyes markereknél a lényegesen olcsóbb és könnyebben hoz-

záférhető immunhisztokémiai analízisek is elegendőek lennének, megkönnyítve ezzel a rutin klinikai gyakorlatba történő bevezetést [10, 11].

### Molekuláris célzott terápia – bővülő hazai tapasztalatok

Az elmúlt években egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek azok a molekuláris biológiai vizsgálatok, amelyek eredményei prediktív értékkel bírnak egyes daganatellenes kezelésekre vonatkozóan. Ezek a vizsgálatok egyben megalapozták az egyénre szabott és molekuláris célzott terápiát (*tailored and molecular targeted therapy*), amelynek lényege, hogy a csak a daganatban előforduló genetikai és epigenetikai eltéréseket kihasználva, olyan tumorelles szereket alkalmazzunk, amelyeknek gyakorlatilag csak daganatölő hatása van, a beteg életminőségét rontó, érdemi mellékhatások nélkül. A legfontosabb terápiás megközelítések között szerepel az onkogénátlás, a tumorszuppresszor génműködés helyreállítása, a növekedési faktorok gátlása, valamint a tumor érfejlődésének gátlása és érhalózatának pusztítása. A tüdőrák kezelésének főbb molekuláris cél-



pontjait az 1. ábrán foglaltuk össze. A hazai klinikai gyakorlatban az elmúlt években számos beteget kezelhettünk az alábbiakban ismertető bevacizumab, gefitinib és erlotinib, az utóbbi hónapokban pedig lehetőség nyílt crizotinibkezeléssel kapcsolatos tapasztalatszerzésre is.

### Angiogenezisgátlás

A daganat életben maradásához és növekedéséhez új ér-hálózatra, neoangiogenezisre van szükség. Az angiogenezist számos serkentő és gátló tényező szabályozza. Az egyik leghatékonyabb endothelsejt-specifikus mitogén a VEGF, amelynek termelődését fokozza a PDGF (platelet derived growth factor), a TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ), valamint a bFGF (basic fibroblast growth factor). Az utóbbiak önmagukban is angiogenezist indukálnak, mind a primer tumor, mind a metastázis területén. A tumor vascularisatiójának fokozódása, valamint a tumorsejtek által termelt angiogénikus faktorok növekvő mennyisége a vizsgálatok szerint tüdőrákok esetében is rossz prognosztikai jel. A daganatos progresszió visszaszorítására szolgálnak az angiogenezisgátló vegyületek, mint például az anti-VEGF monoklonális antitest, a VEGF-receptorkináz-inhibitorok és más antiangiogénikus gyógyszerek (angiostatin, interleukin 1-12, retinolsav, 2-metoxi-ösztadiol).

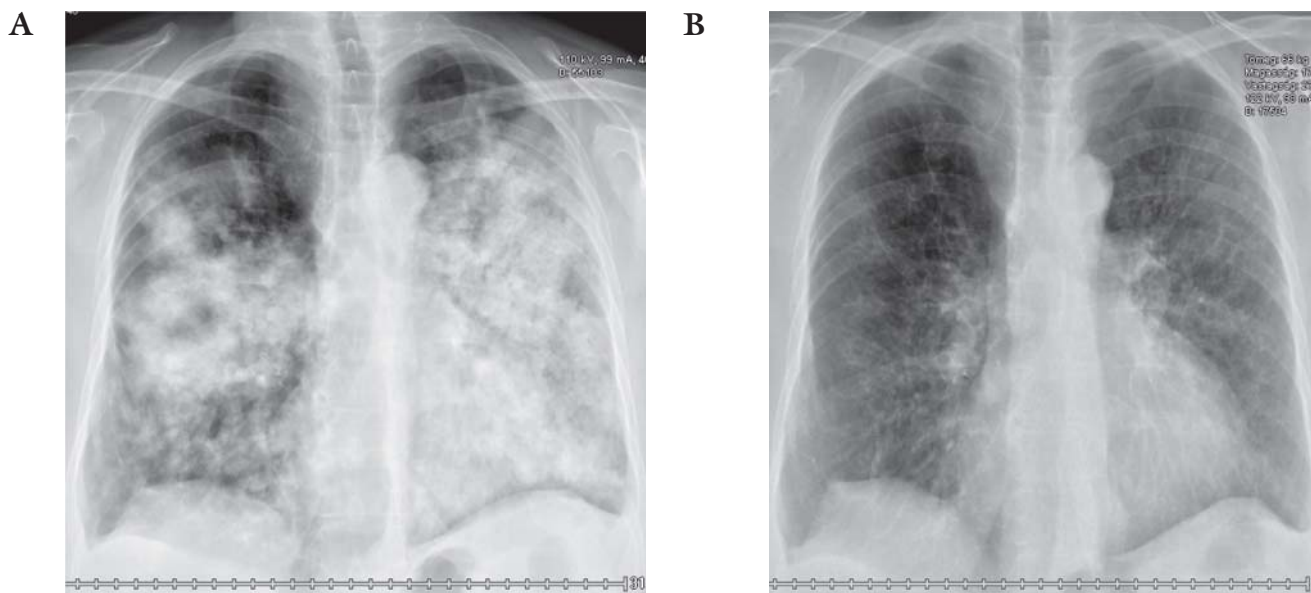
A bevacizumab (Avastin® Genentech/Roche) specifikusan kötődik a VEGF-molekulához, ezáltal gátolja annak VEGF-receptorhoz történő kapcsolódását. Az Eastern Cooperative Oncology Group ECOG 4599-es vizsgálatába 848, lokálisan kiterjedt és előrehaladott stádiumú, nem-kissejtes tüdőrákos beteget vontak be. Első vonalbeli terápiaként a vizsgálati karon bevacizumabot alkalmaztak paclitaxel + carboplatin kombinációval, a kontrollcsoportban a betegek paclitaxel + carboplatin kezelésben részesültek. Amennyiben a kezelés során a betegség nem progrediált, négy-hat ciklus kemoterápia + bevacizumab után bevacizumab fenntartó monoterápiát alkalmaztak a progresszió igazolásáig. A vizsgálati karon lévő betegeknél statisztikailag szignifikáns túlélési idő-javulás volt megfigyelhető (12,3 vs. 10,3 hónap), ami még kifejezettebb volt az adenocarcinómában szenvedőknél (14,2 hónap vs. 10,2 hónap) [12]. A fenti eredmények alapján, valamint a tüdőlap-hámráknál tapasztalt vérzéses szövödmények miatt, a bevacizumab előrehaladott stádiumú, metasztatikus vagy kiújuló nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére javasolt platinaalapú kemoterápiához hozzáadva, nem-laphámsejtes szövettani alcsoportú daganatban. A bevacizumab esetében ismert a molekuláris célpont, azonban betegszelekciós patológiai kritériumnak mindössze a szövettani típus tartható, a klinikai gyakorlatban alkalmazható molekuláris prediktív marker még nem áll a rendelkezésünkre.

### EGFR-gátlás

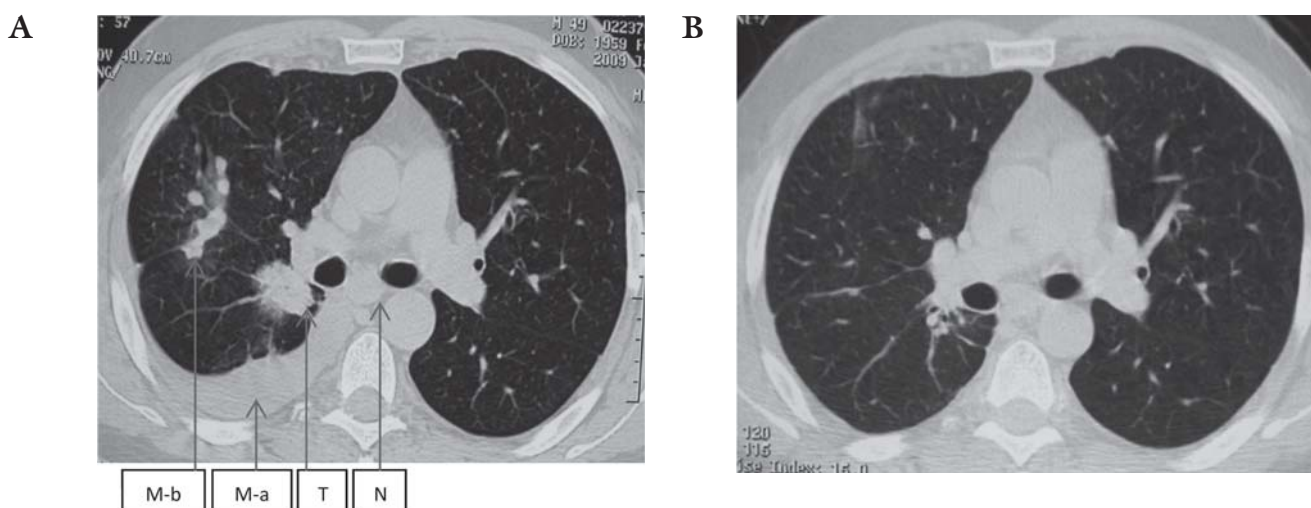
Az EGFR (epidermal growth factor receptor) részt vesz a sejtosztódás, az érésképződés, a daganatsejt-invázió és az áttétképzés fokozásában, valamint a programozott sejthalál csökkentésében. Az EGFR-gátlás két fő megközelítési módja a monoklonális antitestek, valamint a receptor tirozinkinázát gátló szerek alkalmazása. Az előbbire példa a cetuximab (C225, Erbitux® Merck), ami egy humán-egér monoklonális IgG1 antitest, amely a ligandkötődés blokkolása révén gátolja az EGFR funkcionális aktivációját. A FLEX (*First-line in Lung cancer with Erbitux*) vizsgálat során a cetuximabot cisplatin-vinorelbin kemoterápiával kombinálták és első vonalbeli kezelésként alkalmazták előrehaladott nem-kissejtes tüdőrákban [13]. A teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a cetuximabkezelésben is részesülő csoportjában, szemben a csak kemoterápiát kapó betegekkel. A cetuximabmal végzett sikeres klinikai vizsgálat eredménye ellenére az EMEA nem fogadta be a cetuximabkezelés indikációs körébe a nem-kissejtes tüdőrákot. A gyártónak ezért olyan biomarkert kellett keresnie, amelynek segítségével egy kiválasztott betegpopulációban magasabb terápiás hatékonyságot lehet elérni. A jelenleg újonnan beadott kérelemben a FLEX vizsgálat retrospektív biomarker-analízise alapján szelekciós kritériumként a daganat részletes EGFR immunhisztokémiai vizsgálata szerepel. Az immunpozitív daganatsejtek arányából és az immunfestődés intenzitásából számított pontszám (Hirsch-score) vizsgálata alapján a 200-as score feletti daganatoknál a cetuximabmal kiegészített kemoterápia már szignifikánsan magasabb terápiás válaszarányt mutatott (28,1% vs. 44,4%,  $P = 0,002$ ), szemben a korábbi 29,6% vs. 32,6%-kal ( $p = 0,36$ ) [14].

A tirozinkináz-gátlók (TKI) közül már a napi rutin klinikai gyakorlatban alkalmazzák az erlotinibet (OSI-744, Tarceva® Roche) és a gefitinibet (ZD1839, Iressa®, AstraZeneca). Mindkettő per os adagolható kis molekula, amely az adenosin-trifoszfáttal versengve gátolja az EGFR-tirozinkinázt (EGFR-TKI, EGFR tyrosine kinase inhibitor), ily módon megakadályozza az EGFR autofoszforilációját és aktivációját. Az EGFR-TKI-k monoterápiaként is alkalmazhatók, és mivel átjutnak a vér-agy gáton, így eredményesek lehetnek egyes tüdőrákok agyi metasztázisának kezelésében, amint azt egy magyar beteg kórtörténete is igazolja [15]. A hagyományos kemoterápiás szerekkel ellentétben nincs hematológiai mellékhatásuk, szedésük nem jár nefro- vagy neurotoxicitással, így idősebb korban vagy rosszabb performance status esetén is alkalmazhatók. Jellemző mellékhatások a hasmenés és az acneiform kiütés, amely utóbbi – az erlotinib esetében – korrelál a terápiás válasszal.

Az EGFR-TKI-k iránti érzékenység szempontjából az EGFR gén tirozinkináz doménjének mutációi meghatározó jelentőségűek. A pozitív prediktív értékkel



2. ábra | Gefitinibkezelés mellett megfigyelhető jelentős regresszió EGFR-mutáció-pozitív bilaterális bronchioloalveolaris carcinomában szenvedő, nem dohányzó nőbetegnél (prof. Losonczy György anyagából). A: kezelés előtt; B: a kezelés megkezdése után két hónappal



3. ábra | Másodvonalbeli erlotinibkezelés mellett megfigyelhető jelentős regresszió, amely érintette a primer tumort (T), a nyirokcsomó-metasztázist (N), valamint a malignus mellkasi folyadékot (M-a) és az intrapulmonalis metasztázist (M-b) is. A: kezelés előtt; B: a kezelés megkezdése után három hónappal

bíró aktiváló mutációk az ATP-kötő hely körül következnek be, részben mint kis deletiók (19-es exonban, 746–753 kodonok körül) vagy aminosavcserével járó mutációk (21-es exonban, L858R, L861Q, G719C), és azontúl, hogy fokozott kinázaktivitást hoznak létre, fokozzák a kinázgátlók kapcsolódását a receptorhoz [16, 17]. Ezzel szemben a 20-as exon 790-es kodonjának mutációja (T790M) rezisztenciamutációnak tekinthető. Hasonlóképpen negatív prediktív értékkel bír e terápia szempontjából a daganat K-RAS-mutáció-pozitivitása [18]. A tüdőrákok közül EGFR-mutáció döntően a nem-kisesejtes tüdőrákokban mutatható ki, gyakrabban a nemdohányzóknál, mint a dohányzóknál (50% versus 10%), az adenocarcinomákban (különösen a bron-

chioloalveolaris differenciációt mutatókban), mint más szöveti típusban (40% versus 3%), a távol-keleti betegekben, mint más etnikai csoportban (30% versus 8%), és a nőkben, mint a férfiakban (42% versus 14%) [19]. Mind az európai, mind pedig a magyar adenocarcinomás betegekben az EGFR-mutáció gyakorisága 10–15%, a K-RAS-mutációé pedig 20–30% között mozog, és e két mutáció egymást kölcsönösen kizárja [18, 20]. Primer tüdő-adenocarcinomában szenvedő több mint 100 beteg hazai vizsgálata során az EGFR-mutáció-pozitív betegek közül azok (n = 10), akik EGFR-TKI kezelésben (erlotinib vagy gefitinib) részesültek, valamennyien reagáltak a kezelésre. A hazai kutatók ezek alapján már 2008-ban a molekuláris biológiai vizsgálá-

1. táblázat | Nem-kissejtes tüdőrákban alkalmazott, klinikai fejlesztés alatt álló molekuláris célzott szerek\*

Készítmény	Hatásmechanizmus	Vizsgálati fázis
Dasatinib	BCR/ABL és Src-TKI	Fázis III
Sorafenib	VEGFR/PDGFR/Raf-kináz-TKI	Fázis III
Afatinib	Irreverzibilis EGFR/HER2-TKI	Fázis III
PF-00299804	Irreverzibilis pan-HER-TKI	Fázis III
PF-02341066	MET/ALK-TKI	Fázis III
Vorinostat	HDAC-gátló	Fázis II
Bortezomib	Proteaszómagátló	Fázis II
Imatinib	ABL/KIT/PGDFR-TKI	Fázis II
Nimotuzumab	Anti-EGFR monoklonális antitest	Fázis II
Axatinib	Angiogenezis-gátló TKI	Fázis II
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/HER2/VEGFR-TKI	Fázis II
Everolimus	mTOR-gátló	Fázis II
IPI-504	HSP90-gátló	Fázis I/II

\*www.ClinicalTrials.gov alapján [26]

tokat tartották az eredményes EGFR-TKI kezelésre vonatkozóan a legalkalmasabb betegszelekciós módszernek [20].

A törzskönyvi előírát szerint a gefitinib EGFR-aktiváló mutációt hordozó, lokálisan előrehaladott (III/B stádiumú) és távoli, hematogén metasztázist adó (IV. stádiumú) nem-kissejtes tüdőrákban javasolt első, második- vagy harmadvonalbeli kezelésként. Hazánkban gefitinib esetében csak az adenocarcinomák kezelése finanszírozott. Az erlotinibet 2005-ben törzskönyveztek olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőrákban szenvedők kezelésére, akik már legalább egy eredménytelen kemoterápiás kezeléssel estek. 2010-ben újbóli törzskönyvezés történt, amely szerint monoterápiaként, fenntartó (maintenance) kezelés céljából javasolt lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőrákban szenvedőknél, akiknek a betegsége az első vonalbeli platinaalapú kemoterápia négy ciklusát követően stabil. Legutóbb 2011 augusztusában született újabb törzskönyvi előírás, amely szerint az erlotinib első vonalbeli kezelésként javasolt EGFR-aktiváló mutáció pozitív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem-kissejtes tüdőrákban szenvedők kezelésére. A törzskönyvi előírások tehát erlotinib esetében csak az első vonalbeli kezelésnél határoznak meg molekuláris biológiai kritériumot (EGFR-aktiváló mutáció pozitívitás), második- és harmadvonalban azonban a gyógyszer alkalmazásának nem feltétele a daganat molekuláris státusának ismerete. Hazánkban jelenleg K-RAS-mutációt nem hordozó vagy EGFR-aktiváló mutáció pozitív adenocarcinomák második-, illetve harmadvonalbeli kezelése finanszírozott, az első vonalbeli kezelés finanszírozása ez évre várható. A közelmúltban

Magyarországon 13 egészségügyi centrumot jelöltek ki, amelyek klinikai onkológusai jogosultak a fenti gyógyszerek indikálására (gefitinib, tételes finanszírozás), illetve felírására (erlotinib, receptre, 100%-os egészségügyi támogatással).

A személyre szabott molekuláris célzott terápia alkalmazásával a nem-kissejtes tüdőrákban szenvedők néhány százaléknál drámai javulást sikerül elérni, amint azt jól demonstrálja egy 77 éves nem dohányzó nőbeteg esete. A dyspnoés panaszokat okozó kiterjedt tüdőelváltozásból bronchoszkópos tüdőbiopszia történt, amelynek szövettani vizsgálata bronchioloalveolaris carcinomát igazolt. A molekuláris analízis az EGFR 19-es exon deletióját mutatta. Az első vonalban alkalmazott napi egy tabletta 250 mg gefitinibkezelés hatására két hónappal később már látványos radiológiai regresszió volt megfigyelhető, ami kilenc hónapon át bizonyult tartósnak (2. ábra).

Az EGFR-TKI kezelések leggyakrabban nem dohányzó nőbetegekben eredményeznek tartós javulást, azonban a terápia hatékonysága szempontjából a daganatban lévő molekuláris eltérés a döntő, amint azt egy adenocarcinomában szenvedő, exdohányos férfi esete is szemlélteti. A betegnél – K-RAS-mutáció-negatív tumor leletének birtokában másodvonaltan napi egy tabletta 150 mg erlotinibkezelés történt, majd az igen jelentős regresszió miatt elvégzett EGFR-mutáció-vizsgálat exon 19 deletiót igazolt. A regresszió kilenc hónapon át tartott, és érintette mind a primer tumort, a nyirokcsomó- és az intrapulmonalis áttéteket, valamint a malignus mellkasi folyadékgyülemet is (3. ábra).

Az EGFR-TKI kezelés mellett bekövetkező nagyfokú regresszió esetén a későbbi progresszió többnyire



másodlagos mutációk kialakulása miatt következik be. Ez lehet a már említett exon 20 T790M-mutáció, de létrejöhet a MET onkogén amplifikációja révén is, ami az esetek 20%-ában mutatható ki [21]. 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 [22, 23]. A primer és a szerzett rezisztencia áttörésére szolgáló vegyületekkel ma-napság számos klinikai vizsgálat folyik.

### ALK-gátlás

Az ALK onkogén transzlokációk révén aktiválódik az adenocarcinomák 4–7%-ában, és kölcsönösen kizárja az EGFR-mutációk és a K-RAS-mutációk jelenlétét. Leggyakrabban nem dohányzó, fiatal betegek tüdőrákjában található. Az ALK gén mutációját FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció) vizsgálattal lehet igazolni, amely az ALK génen belüli törést mutatja ki úgynevezett szétválási próba segítségével [24]. A létrejövő fúziós gén kromoszómatorés révén keletkezik, amely során az ALK gén egy másik génnel (leggyakrabban az EML4-gyel) fuzionál. Az EML4-ALK transzlokáció esetére már törzskönyveztek célzott gyógyszert (crizotinib), amelynek alkalmazása az ilyen daganatban szenvedőknél látványos eredményt hozhat [25]. A szer jelenleg klinikai vizsgálatok keretében alkalmazható.

Az EGFR-, illetve az ALK-gátlók alkalmazhatóságának előfeltétele a terápiás célpontként meghatározott génhibák kimutatása. E molekuláris analízisek sorrendjére vonatkozóan egyelőre nem rendelkezünk módszertani ajánlásokkal Európában. Első vonalú EGFR-gátló kezelés tervezése esetén az EGFR-mutációs státus meghatározása az elsődleges, majd vad típusú EGFR esetében javasolt meghatározni a K-RAS-mutációs státust. Az EGFR-re és K-RAS-ra nézve is vad típusú daganatban szenvedőknél következhet az ALK génhiba keresése. Ezzel szemben, amennyiben másod- vagy harmadvonali EGFR-TKI kezelés jön szóba, úgy érdemesebb előbb a K-RAS-mutációs státust meghatározni, majd K-RAS vad típus esetén következhet az EGFR vizsgálata. Ha az EGFR-mutációanalízis is negatív eredményt ad, úgy érdemes vizsgálni az ALK gén transzlokációját.

### Irodalom

- [1] Strausz, J., Csoma, Zs., Kovács, G., et al.: Korányi Bulletin. [Korányi Bulletin] 2011, 1, 16. [Hungarian]
- [2] Zheng, Z., Chen, T., Li, X., et al.: DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 800–808.
- [3] Martin, L. P., Hamilton, T. C., Schilder, R. J.: Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14, 1291–1295.
- [4] Okuda, K., Sasaki, H., Dumontet, C., et al.: Expression of excision repair cross-complementation group 1 and class III beta-tubulin predict survival after chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2008, 62, 105–112.
- [5] Sun, J. M., Han, J., Ahn, J. S., et al.: Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J. Thorac. Oncol.*, 2011, 6, 1392–1399.
- [6] Bepler, G., Sommers, K. E., Cantor, A., et al.: Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2008, 3, 1112–1118.
- [7] Avien-Ronen, S., Blackhall, F. H., Shepherd, F. A., et al.: K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin. Lung Cancer*, 2006, 8, 30–38.
- [8] Yoshimasu, T., Oura, S., Ohta, F., et al.: Epidermal growth factor receptor mutations are associated with docetaxel sensitivity in lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2011, 6, 1658–1662.
- [9] Camidge, D. R., Kono, S. A., Lu, X., et al.: Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J. Thorac. Oncol.*, 2011, 6, 774–780.
- [10] Simon, G. R., Schell, M. J., Begum, M., et al.: Preliminary indication of survival benefit from ERCC1 and RRM1-tailored chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: Evidence from an individual patient analysis. *Cancer*, 2011, 112, 2021–2029.
- [11] Vilmar, A., Garcia-Foncillas, J., Huarritz, M., et al.: RT-PCR versus immunohistochemistry for correlation and quantification of ERCC1, BRCA1, TUBB3 and RRM1 in NSCLC. *Lung Cancer*, 2012, 75, 306–312. [Available online 13 October 2011]
- [12] Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacuzimab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 2542–2550.
- [13] Pirker, R., Pereira, J. R., Szczesna, A., et al.: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*, 2009, 373, 1525–1531.
- [14] O'Byrne, K. J., 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.*, 2011, 12, 795–805.
- [15] 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.*, 2005, 23, 7736–7738.
- [16] Lynch, T. J., Bell, D. W., 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.*, 2004, 350, 2129–2139.
- [17] Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304, 1497–1500.
- [18] Riely, G. J., Marks, J., Pao, W.: KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2009, 6, 201–205.
- [19] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., et al.: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97, 339–346.
- [20] 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 accompa-

- nied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J. Mol. Diagn.*, 2008, *10*, 160–168.
- [21] Cappuzzo, F., Jänne, P. A., Skokan, M., *et al.*: MET increased gene copy number and primary resistance to gefitinib therapy in non-small-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol.*, 2009, *20*, 298–304.
- [22] Becker, A., Crombag, L., Heideman, D. A. M., *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*, 2011, *47*, 2603–2606.
- [23] 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*, 2011, *11*, 1.
- [24] Just, P. A., Cazes, A., Audebourg, A., *et al.*: Histologic subtypes, immunohistochemistry, FISH or molecular screening for the accurate diagnosis of ALK-rearrangement in lung cancer: A comprehensive study of Caucasian non-smokers. *Lung Cancer*, 2011 Dec 6. [Epub ahead of print]
- [25] Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Solomon, B. J., *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.*, 2011, *12*, 1004–1012.
- [26] [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)

(Moldvay Judit dr.,  
Budapest, Diós árok 1/C, 1125  
e-mail: [drmoldvay@hotmail.com](mailto:drmoldvay@hotmail.com))

## Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a [www.akkrt.hu](http://www.akkrt.hu) honlapon (kiadványok, folyóirat, különnyomat menüpontok alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (OOpenArt).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a [hirdetes@akkrt.hu](mailto:hirdetes@akkrt.hu) címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.