

Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu Giotrifem® (afatinibem)

Bohdan Kadlec

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno

Afatinib (Giotrif®) je prvním ireverzibilním blokátorem receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) a dalších receptorů rodiny ErbB (HER1–4), který byl schválen pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic na základě výsledků dvou velkých randomizovaných klinických studií fáze III. Přináší významné prodloužení doby do progresu u pacientů a prodloužení celkového přežití s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací EGFR v porovnání se standardní chemoterapií. Léčba afatinibem vede k ústupu onemocnění, zmírnění příznaků choroby a zlepšení kvality života. Nejčastější nežádoucí účinky, zejména průjem a kožní exantém jsou předvídatelné a ve většině případů zvládnutelné.

Klíčová slova: afatinib, nemalobuněčný karcinom plic, cílená léčba.

Afatinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

Afatinib (Giotrif®) is the first irreversible inhibitor of EGFR and other ErbB receptors (HER1–4) that has been approved for the treatment of patients with distinct types of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). It is an oral, once daily targeted therapy, based on the results of two large, randomized phase III clinical trials. Compared to standard chemotherapy Afatinib demonstrated an overall survival benefit for patients with the most common type of EGFR mutation (exon 19 deletion/L858R) and improve symptoms of the disease and the quality of life. The most common drug-related adverse events, especially diarrhoea and skin disorders are predictable, generally manageable and reversible.

Key words: Afatinib, NSCLC, targeted therapy.

Onkologie 2015; 9(4): 190–194

Úvod

Plicní karcinom je každoročně diagnostikován u téměř 1,6 milionu lidí na celém světě. Prognóza pacientů s plicním karcinomem je horší než u nemocných s kolorektálním karcinomem, karcinomem prsu nebo prostaty a počet úmrtí na rakovinu plic je větší než na všechny tři zmíněná onkologická onemocnění dohromady (1). V České republice je rakovina plic na prvním místě ve výskytu zhoubných nádorů u mužů a na třetím místě mezi zhoubnými nádory u žen. Česká republika patří k zemím s vysokou incidencí bronchogenního karcinomu, která se pohybuje kolem 95/100 000 obyvatel. Karcinom plic bývá nejčastěji diagnostikován mezi 55. až 80. rokem života. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je zodpovědný za 85 % případů plicní rakoviny a jeho prognóza je nepříznivá, když celkové 5leté přežití dosahuje stěží 15 %. Hlavní léčebnou modalitou, která poskytuje nejvyšší šanci na dlouhodobější přežívání u nemalobuněčného karcinomu plic, je chirurgická léčba. Přes všechny snahy o časnou detekci je stále většina nemocných diagnostikována ve stadiu lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění, kdy je radikální chirurgické odstranění nádoru nemožné. Chemoterapie i radioterapie má v komplexní léčbě pokročilého NSCLC významné postavení, i když senzitivita na obě tyto

léčebné modalitty je podstatně nižší než u malobuněčného karcinomu (3). Medián přežívání po I. linii chemoterapie je 8–10 měsíců a roční přežití je dosahováno u méně než 40 % nemocných (4). Chemoterapie je navíc spojena se značným stupněm toxicity, zejména myelosupresí.

Rozhodnutí o léčebném postupu u NSCLC bylo ještě donedávna založeno na klinickém stadiu a výkonnostním stavu nemocného s přihlédnutím k věku a histologickému typu. Až v nedávné době byl histologický typ nádoru akceptován jako prediktivní faktor – skvamózní karcinom vs. neskvamózní (především ade-

nokarcinom). Bylo zjištěno, že léčebné výsledky chemoterapie u neskvamozních histologických forem lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic zlepšuje recentně zavedená kombinace platinového derivátu s antitoxinem pemetrexedem, a také přidání bevacizumabu k chemoterapeutickému režimu u indikovaných pacientů včetně možnosti udržovací léčby (schéma 1) (5, 6, 7).

Významným pokrokem, vedoucím k vývoji nových léků, bylo rozlišení jednotlivých molekulárních podtypů nemalobuněčného karcinomu na základě specifických molekulárních znaků

Schéma 1. Léčba I. linie NSCLC

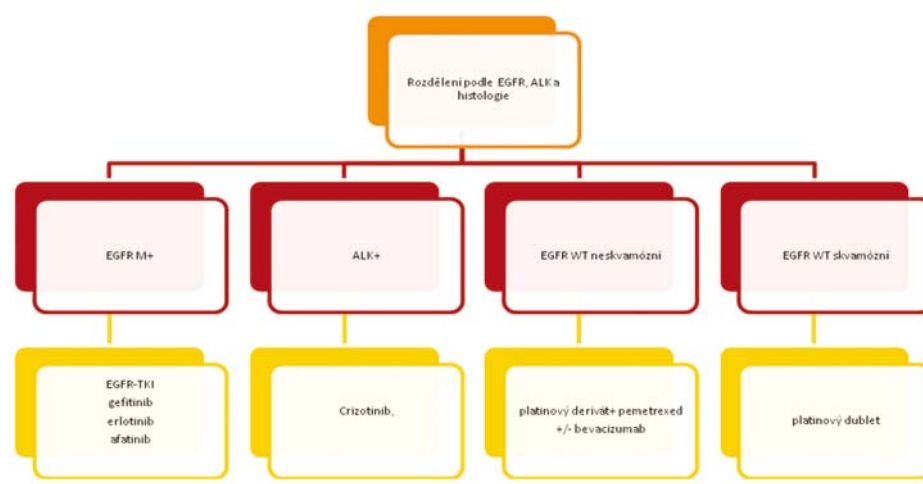
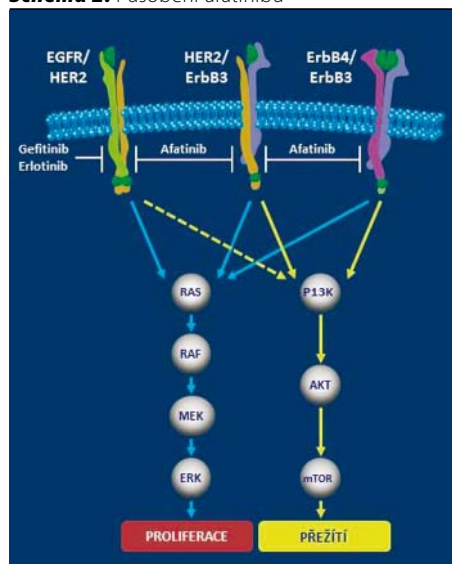
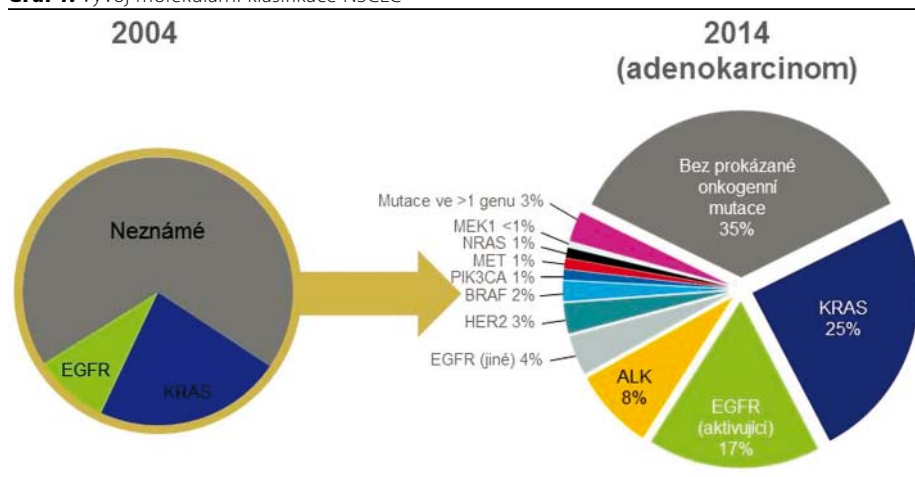


Schéma 2. Působení afatinibu

onkogeneze. Neustále se rozšiřující podskupiny NSCLC, i na základě vzájemně se vylučujících řídicích onkogenů, urychlily rozvoj malých molekul tyrozinázových inhibitorů (TKIs) pro EGFR mutované NSCLC nebo pro NSCLC s translokací ALK (graf 1) (8, 9, 10).

EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor)

EGFR patří do rodiny transmembránových receptorů tyrozinokinázy erbB zapojených do přenosu signálů, které regulují buněčnou proliferaci a apoptózu. EGFR receptor se nachází přibližně u 80% nemocných s NSCLC, přičemž úroveň jeho exprese má široké rozpětí. V genu tohoto receptoru byly nalezeny mnohé mutace, a to nejčastěji delece v exonu 19 (cca 40–50% mutovaných) a bodová mutace L858R na exonu 21 (40% mutovaných), méně často jsou přítomny bodové mutace v exonu 21 nebo 18 a dále některé vzácné mutace (11, 12). Výskyt aktivačních mutací (citlivých k léčbě inhibitory tyrozinokinázy EGFR-TKI) v genu pro EGFR je v evropské populaci zhruba do 10%, zatímco v asijské 30–40%, častější výskyt mutací EGFR je u nemocných s adenokarcinomem, u žen a nekuřáků. EGFR mutace citlivé na léčbu TKI pro NSCLC (např. exon 19 delece a exon 21 substituce L858R) se prostorově vztahují k adenosinotriposfátu (ATP) – vazebnému místu kinázy, což má za následek tvorbu mutované bílkoviny, která podporuje aktivní kinázu a vytváří prostor pro léčbu tyrozinázovými inhibitory. Naproti tomu, většina rezistentních mutací, jako například inserce v exonu 20, má za následek nízkou afinitu k TKI, která je podobná vazbě nemutovaného EGFR (EGFR wild-type). EGFR mutace indukují signály k přežití a proti apoptóze nádorových buněk i skrze další kaskády – PI3K, AKT, MAPK, ERK,

Graf 1. Vývoj molekulární klasifikace NSCLC

JAK, STAT, jejichž dráhy činí buňky s mutací EGFR životně závislé na funkční EGFR (13, 14). Inhibice mutovaného EGFR pomocí TKI následně vede k aktivaci vnitřní mitochondriální dráhy vedoucí k buněčné apoptóze. K detekci mutací jsou dnes již rutinně užívány metody přímého sekvenování, pyrosequenování, fragmentační analýzy a další. Molekulární analýza by měla být provedena u všech primárně plicních adenokarcinomů, spíše adenokarcinomů, velkobuněčných karcinomů a blíže nespecifikovaných NSCLC (NSCLC-NOS) (15, 16).

Afatinib – cílená léčba NSCLC druhé generace

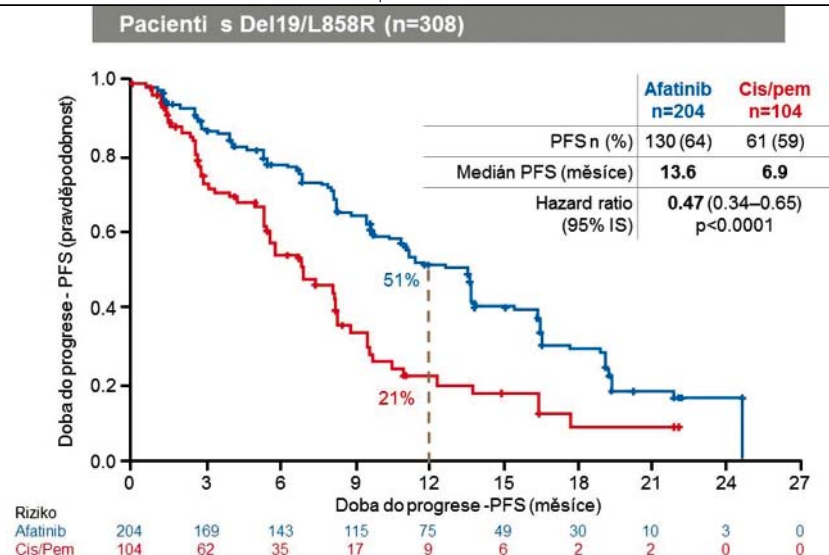
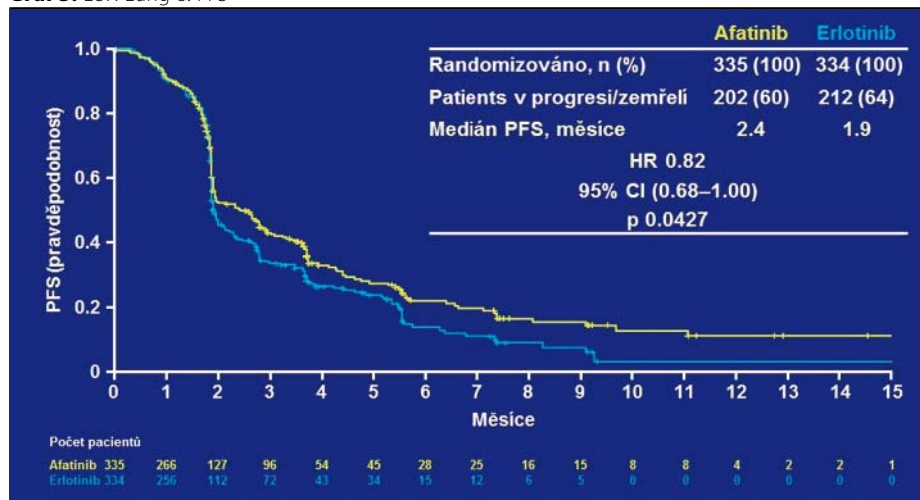
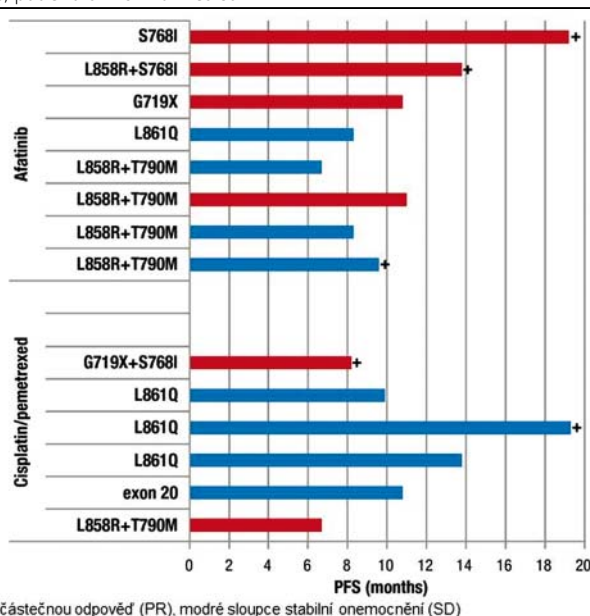
V léčbě NSCLC jsou dosud běžně užívány dva EGFR-TKI, erlotinib (Tarceva®) a gefitinib (Iressa®), které se řadí k tzv. první generaci tyrozinokinázových inhibitorů EGFR. To je dáno blokadí jednak samotné molekuly EGFR a jejich reverzibilním účinkem. Účinnost těchto látek u EGFR M+ nemocných v první linii léčby byla prokázána randomizovanými klinickými studiemi IPASS, OPTIMAL a EURTAC, které dokládají zlepšení v čase do progresu onemocnění (PFS) ve srovnání s chemoterapií při výrazně nižší celkové toxicitě a možnosti perorálnímu podávání (17, 18, 19, 20). Přestože léčebné odpovědi na gefitinib i erlotinib mohou přetrvávat po dobu 2 až 3 let, průměrná doba odezvy je u většiny případů NSCLC přibližně 8 měsíců. Mechanismy podílející se na vzniku rezistence nejsou prozatím úplně prozkoumány, mezi nejčastější příčiny však patří vznik sekundární rezistence v doméně EGFR tzv. mutace T790M, obdobně jako například u průkopníka biologické léčby imatinibu (Gleevec), který inhibuje BCR-ABL kinázové u chronické myeloidní leukemie. Mnoho nadějí proto bylo vkládáno do tzv. druhé generace EGFR-TKI, kterou reprezentuje afatinib.

Afatinib je perorální, vysoce selektivní, ireverzibilní blokátor ErbB rodiny. Tohoto dosahuje

díky kovalentní vazbě na tyrozinokinázovou doménu receptorů ErbB 1, 2 a 4. Receptor ErbB3 nemá tyrozinokinázovou doménu, a proto nemůže být afatinibem blokovan přímo cestou. Blokáce je zde dosaženo díky vazbě na ostatní molekuly ErbB rodiny, a tím pádem znemožněním tvorby heterodimerů s ErbB3 (schéma 2). Preklinické studie prokázaly účinnost afatinibu u běžných EGFR mutací a naznačily i možné využití u sporadických mutací, a též u do té doby na první generaci EGFR-TKI rezistentní mutaci T790M.

Afatinib byl schválen na základě výsledků dvou velkých randomizovaných, multicentrických dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných klinických studií fáze III: LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 LUX-Lung 3 srovnávajících afatinib s chemoterapií v první linii léčby pacientů s pokročilým a metastatickým NSCLC s EGFR mutací (21, 22).

Studie LUX-Lung 3 porovnávala efekt léčby u adenokarcinomu s EGFR mutací v první linii léčby. Srovnáván byl afatinib s nejúčinnější chemoterapií u adenokarcinomu kombinací cisplatin/pemetrexed. Primárním cílem byl PFS, sekundárními pak ORR, DCR (kontrola onemocnění), OS a zlepšení symptomů. Studie byla jedinečná nejen prospektivním výběrem všech pacientů s EGFR M+, ale i jejich počtem (345 nemocných) a též porovnáváním se 6 cykly léčby pemetrexed + cisplatin. V této vyvážené studii časté mutace (tj. delece na exonu 19 a bodová mutace L858R) představovaly takřka 90% případů. Primární cíl studie, tedy PFS, byl splněn u pacientů jako celku i ve všech podskupinách, kdy doba do progresu byla ve srovnání s CHT režimem zlepšena o 4,2 měsíce (LL 3 PFS ITT 11,1 vs. 6,9 měsíce HR 0,59, independent review) (graf 1). V podskupině nemocných s častými mutacemi pak dokonce o 6,7 měsíce (PFS 13,6 vs. 6,9 měsíce, HR 0,47, independent review). ORR byla u afatinibu více než zdvojnásobena (56% vs. 23%) a 90% pacientů s afatinibem vykazovalo alespoň stabilizaci tumoru.

Graf 2. LUXLUNG 3: Nezávislé hodnocení PFS u pacientů s mutacemi EGFR**Graf 3.** LUX-Lung 8: PFS**Graf 4.** Vzácné mutace, pacienti s PFS > 6 měsíců

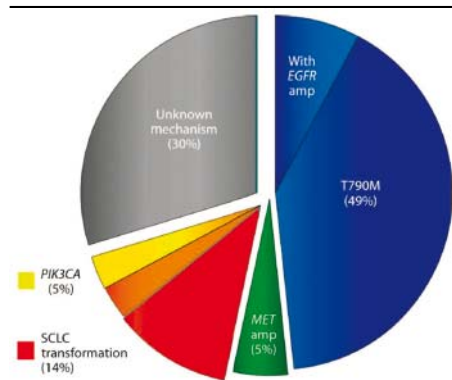
Medián doby odpovědi na léčbu byl stanoven na 11,1 měsíce u afatinibu a 5,5 měsíce u CHT

(obrázek 2). Doba kontroly choroby pak činila 13,6 (afatinib), resp. 8,1 (CHT) měsíce. V předem

definované podskupině pacientů s delecí v exonu 19 byl zaznamenán více než roční prospěch v celkovém přežití (medián 33,3 vs. 21,1 měsíce, $p = 0,0015$) ve srovnání s chemoterapií. U sporadických mutací byla jeho účinnost značně nižší a byla odlišná případ od případu, na druhou stranu těchto pacientů bylo ve studii malé množství na větší závěry. Studie učinila pozitivní výsledek i stran ovlivnění symptomů a kvality života, kdy ve srovnání s chemoterapií byl afatinib lepší ve všech hodnocených ohledech a významné zlepšení dosáhl v ústupu kašle, dušnosti a bolesti, a též v hodnocení celkové kvality života. Počet nežádoucích účinků stupně 3 a vyšších byl v obou ramenech podobný (49% afatinib, 48% chemoterapie). Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s afatinibem patřil průjem, vyrážka, stomatitidy a paronychia. Chemoterapie byla naopak nejčastěji spojena s nechutenstvím, únavou, nauzeou, zvracením a myelosupresí. Léčba musela být z důvodu závažných nežádoucích účinků redukována nebo vysazena pouze u malého množství nemocných (8% afatinib, 12% chemoterapie) (21, 22, 23).

LUX-LUNG 6 probíhala u asijských pacientů s pokročilým adenokarcinomem s EGFR mutací. Byla porovnávána účinnost afatinibu versus chemoterapie gemcitabin/cisplatina v první linii léčby. Primárním cílem byl PFS, mezi sekundární cíle patřila QoL, OS či ORR. Ve studii převládali, vzhledem k častějšímu výskytu EGFR M+, nekuřáci a ženy. Studie byla dobře vyvážená mezi oběma rameny. Afatinib prokázal zlepšení PFS ve srovnání s CHT (LL6 PFS ITT 11,0 vs. 5,6 měsíce, HR 0,28, independent review), a to i ve všech podskupinách (na základě věku, pohlaví, kuřácké historie a typu EGFR mutace). ORR se zvýšil téměř třikrát z 23% u CHT na 67% u afatinibu. Medián OS činil více než jeden rok (31,4 vs. 18,4 měsíců, $p = 0,0229$) pro podskupinu pacientů s del19 ve srovnání s chemoterapií, v celé zkoumané populaci nebyl významný rozdíl v OS prokázán. Afatinib též významně zvýšil kvalitu života nemocných po stránce kašle, dušnosti i bolesti ve srovnání s užitou CHT. Ačkoliv průjem a vyrážka patřily mezi časté komplikace léčby, celkový počet všech nežádoucích účinků grade III/IV byl signifikantně nižší při užití afatinibu ve srovnání s chemoterapií (36% vs. 60%). Rovněž ukončení léčby pro nežádoucí účinky bylo výrazně vyšší u CHT než afatinibu (40% vs. 5,9%). Afatinib tak obdobě jako ve studii LUX-LUNG 3 prokázal svůj benefit ve srovnání s CHT v první linii léčby, a to nejen po stránce doby do progresse a odpovědi na léčbu, ale především i v hodnocení kvality života pacientů.

Graf 5. Mechanizmy odpovědné za rezistenci k EGFR-TKI



Obě klinická hodnocení splnila svůj primární cíl, tedy prodloužení přežití bez progresu u pacientů léčených afatinibem ve srovnání se standardní chemoterapií. Dále prokázala u předem definovaných podskupin nemocných, že afatinib nabízí více než roční prospěch v celkovém přežití u pacientů s nejčastějším typem mutací EGFR (exon del19 oproti chemoterapii. Kombinovaná analýza studií LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 studií prokázala, že afatinib nabízí delší celkové přežití pro pacienty, s mutacemi EGFR (Del19/L858R), s mediánem OS o 3 měsíce delším ve srovnání se standardní chemoterapií (24, 25).

Studie Lux-Lung 8 porovnávající přímo afatinib s erlotinibem prokázala lepší přežití bez progresu pro afatinib u pacientů s pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem plic. LUX-Lung 8 splnila primární cíl, kterým bylo zlepšení přežití bez progresu u pacientů léčených afatinibem v přímém srovnání s erlotinibem po selhání I. linie chemoterapie na bázi platiny. Celková míra závažných nežádoucích účinků (> stupeň 3), byla mezi oběma látkami srovnatelná. LUX-Lung 8 prokázala, že afatinib snižuje riziko progresu onemocnění o 18 % ve srovnání s erlotinibem, (PFS 2,4 vs. 1,9 měsíce). Míra objektivní odpovědi (ORR: procento pacientů, kteří dosáhli částečné nebo úplné odpovědi na léčbu) byla vyšší u afatinibu oproti erlotinibu (5 % vs. 3 %). Tato léčba měla též příznivý dopad na kvalitu života pacientů, což je důležitý aspekt u pacientů s pokročilým, nevyčísitelným onemocněním. Celková míra závažných nežádoucích účinků ($\geq$ stupeň 3) byla mezi oběma léky srovnatelná. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl 50,2 % u pacientů léčených afatinibem ve srovnání s 49,1 % s erlotinibem. Vyšší výskyt závažnějších průjmů a stomatitidy byly pozorovány u pacientů léčených afatinibem ve srovnání s erlotinibem (26). V současné době probíhá i studie LUX-Lung7, což je přímé srovnání afatinibu s gefitinibem v první linii léčby u EGFR mutovaných pacientů s NSCLC, jejíž výsledky se očekávají brzy.

EGFR – běžné a vzácné mutace

Dvě nejběžnější senzitivní EGFR mutace u NSCLC jsou delece v exonu 19 (Del19) a bodová mutace v exonu 21 (L858R), které jsou přítomny u cca 90 % všech EGFR mutovaných plicních nádorů. Přibližně 10 % představují méně časté mutace, které jsou heterogenní skupinou vzácných molekulárních změn, nebo jejich kombinací, v rámci exonů 18–21. Jejich citlivost na EGFR TKI se může měnit a není dosud úplně prostudována. První prospektivní informace o účinnosti afatinibu u vzácných mutací představil mezinárodní studijní tým vedený dr. Jamesem z university v Taipei. Na základě této analýzy dat u EGFR mutovaných pacientů zahrnutých do studií LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 byly méně časté mutace rozděleny do tří skupin: de novo T790M (samotné nebo v kombinaci s jinými mutacemi, inzerce v exonu 20 a ostatní. Míra objektivní odpovědi (ORR), kontrola nemoci, trvání odpovědi a přežití bez progresu (PFS) byly posouzeny nezávislým pozorovatelem. 75 pacientů (23 z LUX-Lung 2, 26 z LUX-Lung 3 a 26 z LUX-Lung 6 studie), mělo neobvyklé mutace, což představuje 12,5 % všech pacientů léčených afatinibem. Většina pacientů dostávala afatinib v první linii; 13 pacientů v LUX-Lung 2 obdrželo afatinib po předchozí chemoterapii. Po rozdělení do jednotlivých skupin bylo 14 – de novo T790M, 23 inzercí v exonu 20 a 38 ostatních mutací (nejčastější typy byly L861Q, G719X, G719X navíc S768I a G719X navíc L861Q). ORR ve skupině de novo T790M bylo 14,3 %, s odpovědí 4,1–12,4 měsíce, DCR činila 64,2 %, medián PFS 2,9 měsíce a medián přežití 14,9 (8,1–24,9) měsíce. Ve skupině s inzercí v exon 20, z celkem 23 případů byla ORR 8,7 %, trvání odpovědi 4,2–10,1 měsíce, DCR 65,2 %, medián PFS 2,7 měsíce a medián přežití 9,4 měsíce (4,1–21,0). Ve skupině ostatních mutací z celkem 38 případů byla ORR 71,1 %, medián trvání odpovědi 11,1 (4,1–15,2) měsíce, DCR 84,2 %, medián PFS 10,7 (5,6–14,7) měsíců a medián přežití 18,6 měsíce. Tato analýza je dosud nejrozsáhlejší, provedená u pacientů s vzácnými EGFR mutacemi. Účinek afatinibu byl pozorován i u plicních nádorů nesoucích méně časté mutace EGFR, jako je například G719X, L861Q a S768I (graf 4). Četnost odpovědi byla nízká u nádorů s de novo T790M mutací a inzercí v exonu 20, ale u některých pacientů byla pozorována déletrvající léčebná odpověď (27, 28).

Dávkování a nežádoucí účinky

Obvyklá perorální dávka afatinibu je 40 mg/den. Pokud nedojde k nežádoucím účinkům je po třech týdnech možné dávku zvýšit na 50 mg/den, vyšší dávky již nepřinesly zlepšení v porovnání

účinnosti a nežádoucích účinků. Pokud je nutné pro nežádoucí účinky redukovat dávku léku, lze tak učinit až do dávky 20 mg denně, nižší dávky již postrádají léčebný efekt. Lék se užívá nalačno. Při výskytu nežádoucích účinků stupně 0–1 se obvykle léčba nepřerušuje, u vyšších stupňů toxicity je třeba dávku do úpravy potíží přerušit a v dalším pokračování zvážit redukcí o 10 mg.

Mezi nejčastější nežádoucí příhody v souvislosti s léčbou afatinibem patří průjem, vyrážka a mukozitida dutiny ústní a hrdla (tabulka 1).

Důležitou prevencí průjmů je dostatečná hydratace nemocného včasné nasazení loperamidu, kterým je nutné nemocného vybavit. Při vážnějším průběhu je nutné přechodné vysazení a případné snížení dávky afatinibu. Pokud příznaky neustoupí alespoň na stupeň 1, při přerušení léčby a maximální podpurné léčbě, je nutné afatinib vysadit. Akneiformní vyrážka patří k častým nežádoucím účinkům afatinibu. Její průběh se horší při expozici slunečním paprskům, a proto by pacienti užívající afatinib měli užívat ochranný oděv, sluneční brýle a sluneční krémy. Při vytvoření kožních projevů je opět nejdůležitější včasná reakce (za použití zvláčňujících kožních přípravků, místních kortikosteroidů a antibiotik), která často umožní pokračovat v cílené terapii. Vážnější průběh je opět spojen s nutností přerušení a snížení dávky léku. Terapie paronychii je komplexní a zahrnuje lokální dezinfekci, v případě infekce přidání antibiotik popřípadě chirurgickou intervenci. Těžší případy opět vedou k přerušení léčby a úpravě dávky.

Prevence a léčba mukozitidy dutiny ústní je komplexní a zahrnuje poučení pacienta o riziku vzniku a nutnosti dodržování hygienických opatření, léčbu bolesti, prevenci superinfekce a nutriční podporu. Mezi léčebné postupy patří chlazení dutiny ústní, lokální anestetika či analgetika, výplach roztoky elektrolytů s vysokým obsahem fosfátových a kalciových iontů a též kombinovanými přípravky s kyselinou hyaluronovou a aminokyselinami, které se aplikují ve spreji. Těžší průběh vyžaduje redukcí nebo přerušení terapie afatinibem (29–36).

Role afatinibu v léčbě pokročilého NSCLC?

Afatinib, jako ireverzibilní blokátor tyrozin kinázy (TKI) celé rodiny receptorů (HER) byl schválen v první linii léčby EGFR mutovaných pacientů s pokročilým NSCLC, což je přesně stejná indikace, pro něž jsou již schváleny i erlotinib a gefitinib. Díky široké škále randomizovaných studií porovnávajících léčbu první linie u všech tří EGFR-TKI (tabulka 2) je patrné zlepšení PFS

Tabulka 1. Nejčastější nežádoucí účinky afatinibu

	Afatinib (n=229)			Cis/pem (n=111)		
	všechny st. (%)	St. 3 (%)	St. 4 (%)	všechny st. (%)	St. 3 (%)	St. 4 (%)
Průjem	218 (95,2)	33 (14,4)	0	17 (15,3)	0	0
Vyrážka – akné	204 (89,1)	37 (16,2)	0	7 (6,3)	0	0
Stomatitida/mukositida	165 (72,1)	19 (8,3)	1 (0,4)	17 (15,3)	1 (0,9)	0
Paronychia	130 (56,8)	26 (11,4)	0	0	0	0
Suchá kůže	67 (29,3)	1 (0,4)	0	2 (1,8)	0	0
Nauzea	41 (17,9)	2 (0,9)	0	73 (65,8)	4 (3,6)	0
Nechutenství	47 (20,5)	7 (3,1)	0	59 (53,2)	3 (2,7)	0
Únava	40 (17,5)	3 (1,3)	0	52 (46,8)	14 (12,6)	0
Zvracení	39 (17,0)	7 (3,1)	0	47 (42,3)	3 (2,7)	0
Neutropenie	2 (0,9)	1 (0,4)	0	35 (31,5)	17 (15,3)	3 (2,7)
Anémie	7 (3,1)	1 (0,4)	0	31 (27,9)	5 (4,5)	2 (1,8)

Tabulka 2. Hlavní klinická hodnocení EGFR TKI vs. chemoterapie v I. linii u EGFR mutovaného pokročilého NSCLC

Studie	N	EGFR TKI	Chemoterapie	ORR (%)	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)
WJTOG	177	Gefitinib	Cisplatina/Docetaxel	62 vs. 35	9,2 vs. 6,3	35,5 vs. 38,8
NEJGSG	230	Gefitinib	Carboplatina/Paklitaxel	74 vs. 31	10,8 vs. 5,4	30,6 vs. 23,6
OPTIMAL	154	Erlotinib	Karboplatina/Gemcitabin	83 vs. 36	13,1 vs. 4,6	22,6 vs. 28,8
EURTAC	173	Erlotinib	Povoleno více režimů	58 vs. 15	9,7 vs. 5,2	19,3 vs. 19,5
LUX-Lung 3	345	Afatinib	Cisplatina/Pemetrexed	56 vs. 23	11,1 vs. 6,9	28,16 vs. 28,22 27,3 vs. 24,4*
LUX-Lung 6	364	Afatinib	Cisplatina/Gemcitabin	67 vs. 23	11,0 vs. 5,6	23,1 vs. 23,5 27,3 vs. 24,4*

* údaj na základě kombinované post-hoc analýzy studií LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 pro definovanou podskupinu pacientů s mutacemi EGFR (del19 / L858R)

i ORR u EGFR mutovaných ve srovnání s chemoterapií a není tedy pochyb, že jsou pro tyto nemocné první volbou místo chemoterapie.

V současné době je afatinib nejvhodnějším lékem pro pacienty s nejběžnějším typem mutace zejména delece v exonu 19, ale i L858R a s některými vzácnými mutacemi EGFR, jako je G719X, S768L a L861Q, které jsou méně citlivé na léčbu reverzibilními blokátory TKI. Celkově je účinnost afatinibu, u běžných mutací sice lepší než u gefitinibu nebo erlotinibu, naopak prevalence a závažnost toxicity je u ireverzibilní blokády afatinibem vyšší. Očekávaná účinnost afatinibu u nejčastější rezistenční mutace T790M (graf 5) však zůstala nenaplněna. V loňském roce na ASCO byla představena třetí generace EGFR inhibitorů s předpokládanou účinností právě při získané rezistenční mutaci T790M. Prezentovány byly výsledky I fáze klinického hodnocení s 3 preparáty – AZD9291, CO-1686 a HM61713, u kterých byla demonstrována výrazná aktivita v léčbě pacientů se získanou rezistencí T790M. Nejnovější generace EGFR TKI přitom cílí více na mutované EGFR a šetří

nemutované receptory (wild-type) a jsou tudíž předpokládány i menší nežádoucí účinky. Vstup těchto preparátů do klinické praxe je proto netrpělivě očekáván (39–42).

Závěr

Afatinib prokázal v klinických studiích významné prodloužení doby do progresu (PFS), prodloužení celkového přežití (OS), zmírnění příznaků choroby i zlepšení kvality života u pacientů s nádory nesoucími mutace EGFR. Afatinib také prokázal účinek u pacientů s mutací EGFR, po selhání chemoterapie nebo léčby předchozími inhibitory tyrozinkinázy.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (December 2010). „Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008“. International Journal of Cancer 127 (12): 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516. PMID 21351269.
2. Novotný 2010 ČR. Statistická zdravotnická ročenka, ÚZIS ČR, NOR ČR 2010.
3. Shepherd FA, Johnston MR, Payne D, et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group Study. Br J Cancer, 1998; 78: 683–685.

4. Berghams T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small-cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. Lung Cancer, 2005; 49: 13–23.
5. Le Chevalier T. Non-small cell lung cancer: the challenges of the next decade. Frontiers in Oncology – Thoracic Oncology, 2011.
6. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small-cell Lung Cancer (MAC3LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NS-CLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. Ann Oncol, 2006; 17: 473–483.
7. Scagliotti GV, Parikh P, Pavel J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol, 2008; 26: 3543–3551.
8. Janku F, David J, et al. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer—is it becoming a reality? Nat Rev Clin Oncol, 2010; 7: 401–414.
9. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruželka L, et al. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2011; 6: 1601–1612.
10. Travis WD, Brambilla E, Nogucci M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society. European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol, 2011; 6: 244–285.
11. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350(21): 2129–2139.
12. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304(5676): 1497–1500.
13. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. J Clin Oncol 2010; 28(5): 744–752.
14. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11(6): 521–529.
15. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene 2009; 28(Suppl 1): S24–S31.
16. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25(5): 587–595.
17. 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.
18. 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.
19. Zhou C, W Y-L, 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. 2011; 12: 735–742.
20. 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. 2012; 13: 239–246.
21. Yang J, Sequist L, et al. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large

open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6] comparing afatinib* with chemotherapy. (Abstract #8004) at 2014 American Society of Clinical Oncology, 50th ASCO Annual Meeting, 30 May–3 June 2014, Chicago, IL, USA.

22. Yang J, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol* 2013; DOI: 10.1200/JCO.2012.46.1764.

23. Sequist L, Yang J, Yamamoto N, et al. Phase III Study of afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol* 2013; DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806.

24. Geater, SL, MD. LUX-Lung 6: Patient reported outcomes (PROs) from a randomized open-label, Phase III study in 1st-line advanced NSCLC patients (pts.) harbouring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. Poster (Abstract #8061) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 1, 2013.

25. Wu Y, MD. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, Phase III study of afatinib (A) vs. gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts.) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. (Abstract #8016) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 2, 2013.

26. Goss GD, Felip E, Cobo M, et al. A randomized, open-label, phase III trial of afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line treatment of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following first-line platinum-based chemotherapy: LUX-Lung 8 (LL8). Abstract #12220 presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 Congress, Madrid, Spain. 26 – 30 September 2014.

27. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5): 539–548.

28. 27. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, et al. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: findings from three trials of afatinib in EGFR mutation-positive lung cancer; Oral presentation at: World Congress on Lung Cancer; October 27–31, 2013; Sydney, Australia.

29. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 528–538.

30. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(11): 3812–3821.

31. Boehringer Ingelheim LUX-Lung 7: a phase IIb trial of afatinib (BIBW2992) versus gefitinib for the treatment of 1st line EGFR mutation positive adenocarcinoma of the lung. [Accessed October 21, 2013].

32. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5): 539–548.

33. 24. 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*. 2013; 31(27): 3327–3334.

34. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2013;31 (Suppl) abst 8016.

35. FDA Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) [Accessed February 11, 2014]. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120022b.pdf.

36. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, et al. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR)

mutations: findings from three trials of afatinib in EGFR mutation-positive lung cancer; Oral presentation at: World Congress on Lung Cancer; October 27–31, 2013; Sydney, Australia.

37. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5): 528–538. [PubMed]

38. Jangigian Y, Groen H, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting and Exposition, June 3–7, 2011; Chicago, Illinois. Abstract 7525. *Pharmacokinet*. 2013; 52(12): 1101–1109.

39. Zhou W, Ercan D, Chen L, et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature*. 2009; 462: 1070–1074.

40. Lee HJ, Schaefer G, Heffron TP, et al. Noncovalent wild-type-sparing inhibitors of EGFR T790M. *Cancer Discov*. 2013; 3: 168–181.

41. Walter AQ, Sjin RT, Haringsma HJ, et al. Discovery of a Mutant-Selective Covalent Inhibitor of EGFR that Overcomes T790M-Mediated Resistance in NSCLC. *Cancer Discov*. 2013; 3: 1404–1415.

42. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3987–3996.

Článek přijat redakcí: 15. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2015

MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy

Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

bkadlec@fnbrno.cz
