

Epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno pažaidos sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

Neringa Vagulienė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, EGFR geno mutacijos, tirozino kinazės inhibitoriai.

Santrauka. Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių onkologinių ligų visame pasaulyje. Nepaisant visuomenės švietimo ir šiuolaikinių diagnostikos metodų, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys nustatomas toli pažengusių stadijų, kai reikalingas sisteminis plaučių vėžio gydymas. Molekulinės biologijos atradimai sudaro prielaidas onkologinių ligų ankstyvai diagnostikai, prognozių ir predikcinių veiksnių atradimui, gydymo optimizavimui.

Kasmet nuo plaučių vėžio miršta per milijoną žmonių [1]. Tai aktuali medicinos ir socialinė problema. Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2009 m. vėlyvos stadijos (III, IV) plaučių vėžys nustatytas net 63 proc. ligonių [2]. Dar neseniai chemoterapija platinos pagrindu buvo pagrindinis išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo metodas, deja, atsakas į chemoterapiją pasireiškia tik 30–40 proc. pacientų. Be to, greitai įgyjamas atsparumas jai, ir chemoterapijos preparatais gydomų pacientų vidutinė gyvenimo trukmės mediana tėra tik 8–10 mėnesių. Vėlyvų stadijų NSLPV gydymas įvairiais platinos dupletų deriniais nepailgino gyvenimo trukmės, trijų vaistų deriniai taip pat nedavė laukiamo efekto. Tinkamumas skirti chemoterapiją nustatomas įvertinus funkcinę ligonio būklę, amžių, gretutines ligas. Chemoterapija platinos pagrindu gali būti taikoma tik geros funkcinės būklės pacientams, tuo tarpu vyresnio amžiaus ir blogos funkcinės būklės pacientų gydymo galimybės iki šiol buvo ribotos.

Molekulinės biologijos atradimai sudaro prielaidas onkologinių ligų ankstyvai diagnostikai, prognozių ir predikcinių veiksnių atradimui, gydymo optimizavimui. Mokslininkai ieško naujų molekulinės žymenų ir tiria jau žinomų prognozinę bei predikcinę vertę, nes gydymo individualizavimas yra viena iš prioritetinių onkologijos kryptų. Kaip plaučių vėžio diagnostiniai, predikciniai ir prognoziniai rodikliai plačiai tyrinėjami šie molekuliniai žymenys: epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*), MET receptoriaus, VEGF, VEGF receptoriaus, KRAS, HER2 re-

ceptorius, EMLK4-ALK, PIC3CA, seBRAF, IGF-1R [3]. Dabar plaučių vėžiui gydyti taikoma biologinė (taikinių) terapija slopinant EGFR aktyvumą navikinėse ląstelėse bei VEGF. Tačiau kol kas nustatyta, kad tik epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno mutacijos susijusios su klinikiu EGFR tirozino kinazių inhibitorių (TKI) veiksmingumu.

EGFR yra žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor*, *HER/ErbB*) šeimos receptorinė tirozino kinazė, kurios domeno mutacijos 18–21 egzonuose sergant NSLPV pirmą kartą nustatytos 2004 metų pabaigoje [4, 5]. Šio transmembraninio receptoriaus padidėjęs aktyvumas dėl EGFR geno stipresnės raiškos, amplifikacijos, aktyvuojančių mutacijų ar ligandų (EGF, TGF α , amfiredulinas) stipresnės raiškos yra susijęs su plaučių vėžio genėzės ir plėtotės procesais, nes skatina vėžinių ląstelių dauginimąsi, metastazavimą, atsparumą antinavikiniam vaistams, naujų kraujagyslių formavimąsi navike bei slopina šių ląstelių žūtį [6]. Baltųjų rasės NSLPV ligonių grupėje EGFR geno mutacijų pasireiškimo dažnumas siekia apie 10 proc., tuo tarpu azijiečių – net iki 40 proc. [7, 8, 9, 10]. Literatūros duomenimis, EGFR geno mutacijos navikiniame plaučių audinyje dažniau nustatomos esant adenokarcinomos histologiniam plaučių vėžio tipui, moterims bei nerūkantiems NSLPV ligoniams [7, 8, 9, 11].

EGFR geno mutacijų nustatymas leidžia prognozuoti ligos agresyvumą, jautrumą gydymui, kurio laipsnis gali būti susijęs su EGFR geno didesniu aktyvumu bei

turėti įtakos ligos predikcijai ir prognozei. Taigi šio receptoriaus ir jo signalo perdavimo keliai yra reikšmingi vėžio terapijos taikiniai [12]. EGFR TKI blokuoja EGFR perduodamų augimo signalų sklaidimą ir taip sulėtina vėžinių ląstelių dauginimąsi [13]. Literatūros duomenimis, EGFR mutacijos, kurios siejamos su atsaku į gydymą EGFR TKI, 44 proc. atvejų yra nukleotidų delecija 19 egzone ir 41 proc. 21 egzono mutacija L858R [14]. Šių mutacijų radimas koreliuoja su klinikiniais ir morfologiniais veiksniais, kurie siejami su jautrumu gydymui EGFR TKI [15]. Keletas klinikinių tyrimų nustatė, kad būtent nukleotidų delecija 19 egzone susijusi su ilgesne gyvenimo trukme skiriant gydymą EGFR TKI nei 21 egzono mutacija L858R [14, 16].

EGFR TKI – tai mažos molekulinės masės inhibitoriai, kurie jungiasi prie EGFR domeno ir slopina proliferacinių signalų perdavimą. Gydymas EGFR TKI taikomas išplitusio ar metastazavusio plaučių vėžio atvejais, kai negalimas radikalus gydymas. Europos Sąjungoje ir Lietuvoje NSLPV gydyti patvirtinti du EGFR TKI: erlotinibas ir gefitinibas.

Pirmas III fazės klinikinis tyrimas I eilės gydymui EGFR TKI įvertinti, tiriant išplitusiu ar metastazavusiu plaučių vėžiu sergančius pacientus ir jo veiksmingumą lyginant su standartinė chemoterapija, buvo atliktas Azijoje [17]. Šio tyrimo duomenimis, esant EGFR geno mutacijų, atsakas į gydymo TKI (gefitinibu) siekia 71,2 proc., o gyvenimo iki ligos progresavimo mediana yra 9,6 mėnesių. Kitas III fazės klinikinis tyrimas EURTAC buvo atliktas Europoje, o tiriamųjų kontingentą sudarė kaukazių rasės pacientai [18]. Šiuo tyrimu nustatyta, kad esant EGFR geno mutacijų, atsakas į gydymą erlotinibu siekia 54,3 proc., o gyvenimo iki ligos progresavimo mediana yra 9,7 mėnesių. OPTIMAL III fazės klinikinio tyrimo rezultatai buvo panašūs į anksčiau aptartųjų [19].

Biologinė terapija EGFR TKI, priešingai nei įprastinė chemoterapija, gerai toleruojama. Pagrindiniai šalutiniai reiškiniai – odos išbėrimas ir viduriavimas, bet dažniausiai jie būna lengvi ar vidutinio sunkumo, lengvai pašalinami įprastomis priemonėmis ar pakeitus vaisto dozę. Kiti šalutiniai reiškiniai, kaip antai gleivinių, akių pažeidimas, bilirubinų kiekio padidėjimas ar intersticinis pneumonitas, pasitaiko labai retai. Be to, įprastinė chemoterapija galima tik geros funkcinės būklės plaučių vėžio ligoniams, tuo tarpu gerai toleruojamas ir efektyvus gydymas EGFR TKI gali būti skiriamas ir blogesnės būklės pacientams.

EGFR geno mutacijos Europoje ir pasaulyje tiriamos prieš priimant sprendimą dėl NSLPV sisteminio gydymo. Taigi išplitusio ar metastazavusio NSLPV gydymo pasirinkimą lemia tiek klinikinės (funkcinė būklė, gretutinės ligos), tiek biologinės charakteristikos (histologija, EGFR geno mutacijos). Biologinė (taikinių) terapija atrinktiems pacientams pailgina gyvenimo trukmę, atitolina ligos progresavimą, geriau toleruojama, palyginti su standartinė chemoterapija.

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR GENE MUTATIONS IN ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER

NERINGA VAGULIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR gene mutations; tyrosine kinase inhibitor.

Summary. Lung cancer is the major cause of cancer-related mortality in men and women worldwide. NSCLC comprise the majority of cases, and the prognosis of patients diagnosed with advanced NSCLC continues to be dismal. The development of personalized medicine with a focus on novel targeted therapies has supplanted the one-size-fits-all approach to the treatment of many cancers, including non-small cell lung cancer.

LITERATŪRA

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
- Lietuvos vėžio registras <http://www.vuoi.lt/?457134211>.
- Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer – is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 28: 5311-20.
- 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: 2129-2139.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
- Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, Carotenuto A, De Feo G, Caponigro F, Salomon DS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*. 2006 Jan 17; 366: 2-16.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 339-346.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3; 361(10): 958-67.
- Marchetti A, Marrtella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 857-65.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-23.
- Marks JL, Broderick S, Zhou Q, Chitale D, Li AR, Zakowski MF, Kris MG, Rusch VW, Azzoli CG, Seshan VE, Ladanyi M, Pao W. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2008 Feb;3(2):111-6. PubMed PMID: 18303429.
- Heist RS, Christiani D. EGFR-targeted therapies in lung cancer: predictors of response and toxicity. *Pharmacogenomics*. 2009;10:59-68. Review.
- Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556-2568.
- Cohen V, Agulnik JS, Ang C, Kasympjanova G, Batist G, Small D, et al. Epidermal growth factor receptor mutations detected by denaturing high-performance liquid chromatography in nonsmall cell lung cancer: impact on response to therapy with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2010;116:4215-32.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:587-595.
- Jacman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, et al. Exon 19 deletion mutation of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:3908-14.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpawaravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
- R. Rosell, R. Gervais, A. Vergnenegre, B. Massuti, E. Felip, F. Cardenal, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. ASCO 2011; Abstract 7503.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, 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;12:735-42.