

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖR İNHİBİTÖRLERİ

İ Saadettin Kılıçkap

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) mutasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde hedef mutasyonlardan biridir. EGFR mutasyonu tüm KHDAK'li olguların %15-40'ında görülmektedir. Bu

derlemede KHDAK tedavisinde kullanılan farklı EGFR inhibitörlerinin klinik etkinliği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, EGFR, hedefe yönelik tedavi. *Nobel Med 2018; 14(3): 5-8*

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

Mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) is one of the targeted mutations in treatment of non-small

cell lung cancer (NSCLC). Mutation of EGFR occurs in 15-40% of all patients with NSCLC. In this review, efficacy of different EGFR inhibitors used in NSCLC treatment is evaluated.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR, targeted therapy. *Nobel Med 2018; 14(3): 5-8*

GİRİŞ

Metastatik akciğer kanseri tedavisinde son on yıl içinde oldukça çarpıcı gelişmeler kaydedilmiştir. Özellikle non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHKDAK) alt tipinde sürücü mutasyonların keşfi ve bu mutasyonlara yönelik olarak kullanılan tedavi ajanlarının etkinliği sağkalm sonuçlarını iyileştirmiştir. Bu hasta grubunda bireyselleştirilmiş tedavi günümüzde artık standart hale gelmiştir. Bu derlemede epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) aktive edici mutasyonu olan KHKDAK tedavisinde EGFR inhibitörleri tedavi etkinlikleri değerlendirilmiştir.

mKHKDAK'inde EGFR Mutasyonları

Metastatik KHKDAK, tedavisinde birçok moleküler hedef tanımlanmıştır. Bu hedeflerden en iyi bilineni epidermal büyüme faktör reseptörüdür (EGFR). EGFR, EGFR tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. EGFR mutasyonu tüm KHKDAK'li olguların %15-40'ında görülmektedir.^{1,2} EGFR mutasyonu sıklığı, Avrupa ve Amerikan toplumları ile karşılaştırıldığında Uzak Doğu ülkelerinde (%30-40) daha yüksek iken Batı toplumlarında bu oran %15 civarındadır.³ EGFR mutasyon sıklığı sigara içme durumuna göre farklılık göstermektedir. Sigara içen kişilerde bu oran düşmekteyken, sigara içmeyenlerde daha yüksektir.⁴⁻⁷ Aynı zamanda genç ve kadınlarda da bu mutasyon sıklığı daha yüksek olduğu bilinmektedir.

EGFR mutasyonu hücre diferansiasyonu, proliferasyonu, anjiogenezi ve tümör gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bugüne kadar klinik önemi ortaya konmuş birçok EGFR mutasyonu tespit edilmiştir.⁸ Ekzon 19'da yer alan delesyon mutasyonu ve ekzon 21 kodon 858'de nokta mutasyonu aktive edici mutasyonlar olarak bilinirler.⁹⁻¹¹ Bununla birlikte ekzon 18'deki mutasyon da nadir görülmekle birlikte aktive edici mutasyonlardan biridir. Ekzon 20 mutasyonu ise sıklıkla inhibe edici mutasyon olarak bilinmektedir. Ekzon 19 delesyonu (%45) ve ekzon 21 L858R nokta mutasyonları en sık görülen mutasyonlardır.¹² İnhibe edici mutasyonlar arasında ise en sık görülen mutasyon ekzon 20'de yer alan T790M mutasyonudur. Son yıllarda bu mutasyona yönelik yeni nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörler (TKI)'leri de tedavide etkin olarak kullanılmaktadır.

EGFR mutasyonunu hedefleyen birinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri erlotinib ve gefitinib (kompetitif inhibitör); ikinci jenerasyon afatinib (non kompetitif inhibitör) ve üçüncü jenerasyon osimertinib olarak sıralanabilir. EGFR mutasyonu pozitif mKHKDAK tedavisinde kullanılan TKI'lerine ait klinik çalışmalar ve sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

mKHKDAK Tedavisinde Anti-EGFR Tedaviler

EGFR inhibitörü olan Gefitinib ile kemoterapinin karşılaştırıldığı IPASS çalışmasında her iki kol arasında fark bulunmamıştır. Ancak aynı hasta grubunda ekzon 19 ve ekzon 21 aktive edici EGFR mutasyonu olan hastalarda yapılan analizlerde gefitinibin kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalmı (PFS) iyileştirdiği ortaya konmuş oldu.¹³ Bu çalışmada 12 aylık PFS %25'e karşın %7 olarak bulundu. PFS'de yaklaşık 3,3 ay fark elde edildi (9,6 vs 6,3 ay). Objektif yanıt oranı (ORR) EGFR mutant hastalarda %71'e karşın %1 idi.

Bir diğer çalışma olan OPTIMAL çalışmasında ise EGFR ekzon 19 ve 21 mutasyonu olan mKHKDAK'li hastaların birinci basamak tedavisinde kemoterapi kolu ile erlotinib karşılaştırıldı. Faz 3 olarak tasarlanan bu çalışmada erlotinibin kemoterapiye göre daha uzun PFS avantajı sağladığı ortaya konmuştur (13,6 aya 10,1 ay).¹⁴ Bu çalışmanın alt grup analizinde ekzon 19 delesyonu olan hastalarda tedavi etkinliği ekzon 21 mutasyonu olan hastalara göre daha belirgin idi. OPTIMAL çalışmasında kemoterapi kolunda gemsitabin ile platin kombinasyon rejimi kullanılmış olması non-skuamöz mKHKDAK'li hastalarda nispeten taksan veya pemetreksed ile platinini kombine edildiği tedavi rejimlerine göre daha düşük etkinlikte olması idi. Asya kökenli hastaların ağırlıklı olarak değerlendirildiği bu çalışma dışında Avrupa ve Amerika kökenli hastaların yer aldığı, benzer şekilde tasarlanmış bir diğer çalışma ise EURTAC çalışmasıdır. EURTAC çalışmasında ekzon 19 ve ekzon 21 mutasyonu olan non-skuamöz mKHKDAK tedavisinde erlotinib standart platin-bazlı kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldı. OPTIMAL çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da erlotinib ile kemoterapiye göre mutlak 4,5 aylık PFS yararı gösterildi (9,7 aya 5,2 ay).¹⁵ EGFR mutasyonu olan mKHKDAK tedavisinde Asya popülasyonunda yapılan bir diğer çalışmada ise birinci sıra tedavide erlotinib, gemsitabin/sisplatin rejimiyle karşılaştırıldı. Bu çalışma ENSURE çalışması idi. Burada da elde edilen ortanca PFS erlotinib ve kemoterapi için sırasıyla 11,0 ve 5,5 aydı.¹⁶ Erlotinib ile yapılan bu 3 çalışmada da erlotinib ile PFS yararı gösterilmiş olmasına rağmen, genel sağkalm (GS) yararı gösterilemedi. Çalışmalarda çapraz geçişe izin verilmiş olması ve sonraki basamaklarda diğer EGFR inhibitörleri de dahil olmak üzere benzer tedavi ajanlarının kullanılış olması GS yararı gösterilememesinin temel nedeni olduğu düşünülmektedir.

Bir diğer EGFR inhibitörü olan gefitinib ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yukarıda da kısmi olarak bahsedilen IPASS çalışması gefitinib ile kemoterapinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. IPASS çalışmasında ekzon 19 ve ekzon

21 aktive edici EGFR mutasyonu olan mKHDAK'li hastalarda kemoterapi ile karşılaştırıldığında gefitinib ile yanıt oranı ve PFS yararı ortaya konmuştur (PFS 9,5 aya 6,3 ay).¹³ EGFR mutasyonun çok yüksek oranda görüldüğü Uzak Doğu popülasyonunda gefitinib ile kemoterapinin karşılaştırıldığı WJTOG ve NEJGS-002 çalışmalarında da gefitinib kombine kemoterapi rejimlerine üstün bulunmuştur.^{17,18} Faz II olarak tasarlanan WJTOG çalışmasında PFS gefitinib ile 9,5 aya karşın kemoterapi kolunda 6,3 ay iken, NEJGS-002 çalışmasında PFS sırasıyla 10,8 aya karşın 5,4 ay olarak bulunmuştur. Yanıt oranları da kemoterapi koluna göre 2 kat daha yüksektir. Gefitinib ile yapılan çalışmalarda da benzer şekilde çapraz geçiş nedeniyle genel sağkalım (OS) avantajı ortaya konamamıştır.

Afatinib diğer TKI ile karşılaştırıldığında daha potent bir EGFR inhibitörüdür. Afatinib geri dönüşümsüz olarak Erb2, Erb3 ve Erb4 reseptörlerine bağlanır. Afatinib ile kemoterapinin karşılaştırıldığı 2 tane faz 3 çalışma bulunmaktadır. Çok merkezli olarak tasarlanan ekzon 19 ve ekzon 21 aktive edici mutasyonu olan non-skuamöz mKHDAK birinci basamak tedavisinde afatinib ile sispaltin/pemetrekset kombinasyonunun değerlendirildiği LUX Lung 3 çalışmasında ortalama PFS süresi afatinib kolunda daha yüksek bulunmuştur (11,1 aya 6,9 ay).¹⁹ Benzer şekilde tasarlanan ve Uzak Doğu Asya popülasyonunda yapılmış olan LUX Lung 6 çalışmasında ise afatinib ile sispaltin/gemcitabin kombinasyon reiminin etkinliği karşılaştırılmıştır. LUX Lung 6 çalışmasında afatinib kolunda ortalama PFS süresi 11 ay olarak bulunmuştur. PFS kemoterapi kolunda ise 5,6 aydır.²⁰ Bu iki çalışmanın tek tek yapılan analizlerinde GS katkısı ortaya konulamamış olmasına rağmen birleştirilmiş analizinde afatinib ile GS yararı elde edilmiştir.²¹ Ekzon 19 ve ekzon 21 aktive edici EGFR mutasyonu olan mKHDAK'li hastalarda EGFR TKI'lerini başa baş karşılaştıran tek çalışma LUX Lung 7 çalışmasıdır. Afatinib ile gefitinibin karşılaştırıldığı Faz 2b olarak tasarlanan bu çalışmada PFS her iki EGFR TKI ile benzer olarak bulunmuştur (11,0 aya 10,9 ay). Bu çalışmanın GS verileri matür olmadığı için henüz yayınlanmamıştır.²²

Osimertinib, üçüncü nesil bir EGFR inhibitörü olup, aynı zamanda daha önce kullanılmış diğer EGFR inhibitörü tedavisi altında tedaviye direnç geliştiren hastaların yaklaşık %50'sinde görülen ve ikinci bir mutasyon olan T790M mutasyonu olan hastalarda da etkin bulunmuştur. Gefitinib ile osimertinibin karşılaştırıldığı ekzon 19 ve ekzon 21 aktive edici mutasyonu olan non-skuamöz mKHDAK'li hastalarda yapılan FLAURA çalışmasında osimertinib ile çok daha uzun bir PFS yararı gösterilmiştir.²³ Bu çalışmada osimertinib ile ortalama PFS 18,9 ay iken, kemoterapi kolunda PFS 10,1 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 1. mKHDAK tedavisinde kullanılan anti-EGFR tedaviler				
Çalışma	İlaçlar	Yanıt oranı (%)	Ortanca PFS (ay)	Ortanca OS (ay)
EURTAC	Erlotinib vs Sispaltin/Dosetaksel	58 vs 15	9,7 vs 5,2	19,3 vs 19,5
OPTIMAL	Erlotinib vs Gemcitabin/Karboplatin	83 vs 36	13,7 vs 4,6	22,7 vs 28,9
ENSURE	Erlotinib vs Sispaltin/Dosetaksel	63 vs 34	11,0 vs 5,5	26,3 vs 25,5
IPASS	Gefitinib vs Gemcitabin/Paklitaksel	71 vs 47	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9
WJTOG	Gefitinib vs Sispaltin/Dosetaksel	62 vs 32	9,2 vs 6,3	34,8 vs 34,3
NEJGS002	Gefitinib vs Karboplatin/Paklitaksel	74 vs 31	10,8 vs 5,4	30,5 vs 23,6
LUX-Lung 3	Afatinib vs sispaltin/pemetrekset	56 vs 23	11,1 vs 6,9	28,2 vs 28,2
LUX-Lung 6	Afatinib vs Gemcitabin/Sispaltin	67 vs 23	11,0 vs 5,6	23,1 vs 23,5
LUX-Lung 7	Afatinib vs Gefitinib	70 vs 56	11,0 vs 10,9	27,9 vs 24,5
FLAURA	Osimertinib vs Erlotinib/Gefitinib	80 vs 76	18,9 vs 10,2	Ulaşılmadı
ARCHER 1050	Dacomitinib vs Gefitinib	75 vs 72	14,7 vs 9,2	-

PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel sağkalım

Bir diğer molekül ise Dacomitinib'dir. ARCHER 1050 çalışmasında ekzon 19 ve ekzon 21 aktive edici EGFR mutasyonu pozitif olan KHDAK'li hastalarda Dacomitinib ile gefitinib karşılaştırılmıştır. Faz III olarak tasarlanan bu çalışmada Dacomitinib ile elde edilen ortalama PFS 14,7 ay iken, gefitinib kolunda ortalama PFS 9,2 ay olarak bulunmuştur.²⁴ Dacomitinib, hem ekzon 19 hem de ekzon 21 mutasyonu olan hastalarda gefitinibe üstün bulunmuştur. Objektif yanıt oranı ise her iki tedavi kolunda benzer idi (%75 vs %72).

EGFR TKI ile tedavi edilen hastalarda en önemli sorunlardan birisi kullanılan EGFR TKI'ne karşı gelişen ilaç direncidir. EGFR TKI ile tedavi edilen hastaların yarısında 10-11 ay civarında ilaca direnç geliştiği görülmektedir.²⁵ Birçok mutasyon veya amplifikasyon tanımlanmış olmasına rağmen ilaç direncinden en sık sorumlu olan ikincil mutasyon ekzon 20 T790M mutasyonudur. Bu mutasyon EGFR TKI direnci gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Diğer ilaca direnç nedenleri olarak MET amplifikasyonu, küçük hücreli karsinoma dönüşüm, PI3K yolağı aktivasyonu olarak sayılabilir.²⁶ EGFR TKI'ne karşı gelişen ilaç direncinde ikincil bir mutasyon varlığının ortaya konması için biyopsi veya likit biyopsi yapılması gerekmektedir. Nüks gelişmiş ve biyopsi ile T790M mutasyonu pozitif olan hastalarda osimertinibin yararı gösterilmiştir. Birinci sıra EGFR TKI ile tedavi edilmiş ve biyopsi ile T790M mutasyonu gösterilmiş hastalarda yapılan AURA çalışmasında osimertinib kolunda ortalama PFS 10,1 ay olarak bulunmuştur. PFS, kontrol kolunda ise yaklaşık 4,4 aydır.²⁷ Bu çalışma sonuçları osimertinib ile ikinci basamak tedavide elde edilen PFS yararının ilk sıra tedaviye benzer olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

EGFR mutasyonu metastatik non-skvamöz KHDAK'lı hastalarda özel bir alt grubu oluşturmaktadır. Bugüne kadar yapılmış olan ve farklı moleküllerin kullanıldığı çalışmalarda EGFR TKİ'lerinin kemoterapi rejimleri

ile karşılaştırıldığında PFS yararı gösterilmiştir. EGFR TKİ kullanan hastalarda ilaca karşı direnç geliştiren hastaların bir kısmında ise osimertinib yararlı olabilir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

C	İLETİŞİM İÇİN: Saadettin Kılıçkap Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara skilickap@yahoo.com
ORCID	SK https://orcid.org/0000-0003-1637-7390
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 28 / 02 / 2018 • KABUL TARİHİ: 10 / 07 / 2018

KAYNAKLAR

1. Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 34.
2. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzelka LB, Stewart DJ, Kurzrock R. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1601-1612.
3. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9: 154-162.
4. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6169-6177.
5. Lee YJ, Kim JH, Kim SK, et al. Lung cancer in never smokers: change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer* 2011; 72: 9-15.
6. Burns TF, Rudin CM. Lung cancer in 'never-smokers': beyond EGFR mutations and EGFR-TK inhibitors. *Oncology* 2010; 24: 48-49.
7. Couraud, S, Azlman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Can* 2012; 48: 1299-1311.
8. Small AC, Tsao CK, Moshier EL, et al. Prevalence and characteristics of patients with metastatic cancer who receive no anticancer therapy. *Cancer* 2012; 118:5947-5954.
9. Bircan S, Baloglu H, Kucukodaci Z, Bircan A. EGFR and KRAS mutations in Turkish non-small cell lung cancer patients: a pilot study. *Med Oncol* 2014; 31: 87.
10. Takano T, Ohe Y, Tsuta K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation detection using high-resolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Clinical Can Res* 2007; 13: 5385-5390.
11. Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *British J Can* 2014; 110: 2812-2820.
12. Felipe OS, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, Nishio M. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALK1Naive adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). Chicago, IL: ASCO (2015); 2015.
13. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
14. 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* 2011; 12: 735-742.
15. 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.
16. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1883-1889.
17. 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.
18. 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.
19. 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: 3327-3334.
20. 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* 2014; 15: 213-222.
21. 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* 2015; 16: 141-151.
22. 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* 2016; 17: 577-589.
23. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113-125.
24. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1454-1466.
25. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2584-2591.
26. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
27. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640.