

**Mutáció analízis és egyénre szabott terápia lokálisan kiterjedt és  
metasztatizáló tüdő adenokarcinómában**

**Ph.D. tézis**

**Dr. Sárosi Veronika**

**Doktori Iskola és Program vezetője:**

**Prof. Dr. Kovács L. Gábor**

**Témavezető:**

**Prof. Dr. Mezősi Emese**



**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar**

**I. sz. Belgyógyászati Klinika**

**Pécs**

**2016**

# Tartalom

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rövidítések.....                                                                                                                                                | 5  |
| 1. Bevezetés.....                                                                                                                                               | 8  |
| 1.1. Epidemiológiai adatok.....                                                                                                                                 | 8  |
| 1.2. A terápiás gyakorlat változása NSCLC-ben.....                                                                                                              | 9  |
| 1.3. Onkogén „driver” mutációk.....                                                                                                                             | 10 |
| 1.3.1. KRAS .....                                                                                                                                               | 10 |
| 1.3.2. EGFR.....                                                                                                                                                | 11 |
| 1.4. A tumor angiogenezis, mint terápiás célpont .....                                                                                                          | 13 |
| 2. Célkitűzések .....                                                                                                                                           | 16 |
| 3. Betegek és módszerek .....                                                                                                                                   | 17 |
| 3.1. Az erlotinib kezelés hatékonysága másod/harmad vonalban K-RAS mutációra szűrt adenokarcinómás betegek kezelésében .....                                    | 17 |
| 3.1.1. Bevételi és kizárási kritériumok.....                                                                                                                    | 17 |
| 3.1.2. Mutáció analízis .....                                                                                                                                   | 17 |
| 3.1.3. Statisztikai feldolgozás.....                                                                                                                            | 18 |
| 3.2. EGFR klasszikus mutációk előfordulása klinikai gyakorlatunkban. EGFR TKI-k hatékonysága EGFR aktiváló mutáció pozitív tüdő adenokarcinómás esetekben ..... | 19 |
| 3.2.1. Mutáció analízis .....                                                                                                                                   | 19 |
| 3.2.2. Statisztikai értékelés.....                                                                                                                              | 20 |

|        |                                                                                                                                                               |    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.   | AVALANCHE prospektív multicentrikus vizsgálat .....                                                                                                           | 20 |
| 3.4.   | Platina kettős/bevacizumab elsővonalban III.B/IV. stádiumú adenokarcinómás<br>betegeknél, retrospektív feldolgozás .....                                      | 21 |
| 3.4.1. | Betegadatok .....                                                                                                                                             | 21 |
| 4.     | Eredmények .....                                                                                                                                              | 23 |
| 4.1.   | Az erlotinib kezelés hatékonysága másod/harmad vonalban KRAS mutációra szűrt<br>adenokarcinómás betegek kezelésében .....                                     | 23 |
| 4.2.   | EGFR klasszikus mutációk előfordulása klinikai gyakorlatunkban. EGFR TKI-k<br>hatékonysága EGFR aktiváló mutáció pozitív tüdő adenokarcinómás esetekben ..... | 35 |
| 4.3.   | AVALANCHE prospektív multicentrikus vizsgálat .....                                                                                                           | 40 |
| 4.4.   | Platina kettős/bevacizumab elsővonalban III.B/IV. stádiumú adenokarcinómás<br>betegeknél .....                                                                | 42 |
| 5.     | Megbeszélés .....                                                                                                                                             | 48 |
| 6.     | Összefoglalás .....                                                                                                                                           | 55 |
| 7.     | Új megállapítások .....                                                                                                                                       | 56 |
| 8.     | Irodalom .....                                                                                                                                                | 57 |
| 9.     | Közlemények .....                                                                                                                                             | 68 |
| 9.1.   | Az értekezéshez felhasznált közlemények: .....                                                                                                                | 68 |
| 9.2.   | Egyéb közlemények .....                                                                                                                                       | 69 |
| 9.3.   | Könyvfejezetek .....                                                                                                                                          | 72 |
| 9.4.   | Idézhető absztraktok: .....                                                                                                                                   | 72 |

|     |                           |    |
|-----|---------------------------|----|
| 10. | Köszönetnyilvánítás ..... | 74 |
|-----|---------------------------|----|

## Rövidítések

|       |                                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| A     | alanin                                                                         |
| ABCG2 | ATP-binding cassette sub-family G member 2                                     |
| Abl   | Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1                               |
| ASCO  | American Society Clinical Oncology                                             |
| ALK   | anaplastic lymphoma kinase                                                     |
| ATP   | adenozin-5'-trifoszfát                                                         |
| BCL-2 | B-cell lymphoma 2                                                              |
| BIM   | Bcl-2-like protein 11 = BCL-2 protein család pro-apoptotikus tagja             |
| BRAF  | v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B                                  |
| BSA   | body surface area = testfelszín                                                |
| BSC   | best supportive care = legjobb ellátás                                         |
| CR    | complete remission = teljes remisszió                                          |
| CTC   | common toxicity criteria                                                       |
| D     | aszparaginsav                                                                  |
| DCR   | disease control rate = betegség kontroll arány (CR+PR+SD)                      |
| DNA   | deoxyribonucleic acid, dezoxiribonukleinsav                                    |
| EGFR  | epidermal growth factor receptor = epidermális növekedési faktor receptor      |
| ErbB  | receptor tyrosine kinases, structurally related to the epidermal growth factor |
| ECOG  | European Cooperativ Oncology Group                                             |
| ESMO  | European Society for Medical Oncology                                          |
| G     | glicin                                                                         |
| HR    | hazard ratio = kockázati arány                                                 |

|               |                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| HER2          | human epidermal growth factor receptor 2                                             |
| IGFR1         | insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor                                        |
| KRAS          | Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog                                           |
| L             | leucin                                                                               |
| M             | metionin                                                                             |
| MAPK          | mitogen-activated protein kinase = mitogén-aktivált protein kináz                    |
| MET<br>kinase | hepatocytá növekedési faktor receptor = MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase |
| NCI           | National Cancer Institute                                                            |
| NOS           | máshogy nem besorolható                                                              |
| NSCLC         | non small cell lung cancer = nem kissejtes tüdőrák                                   |
| ORR           | objektív válaszadás                                                                  |
| OS            | overall survival = teljes túlélés                                                    |
| PCR           | polymerase chain reaction = polimeráz-láncreakció                                    |
| PR            | partial remission = részleges remisszió                                              |
| PFS           | progression free survival = progresszió mentes túlélés                               |
| PIK3CA        | phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha               |
| PTEN          | phosphatase and tensin homolog                                                       |
| Q             | glutamin                                                                             |
| R             | arginin                                                                              |
| RET           | "rearranged during transfection" = receptor tirozin kinázt kódoló proto-onkogén      |
| ROS1          | v-ros UR2 sarcoma virus oncogene homolog 1                                           |
| RR            | response rate= válaszadás                                                            |

|      |                                                |
|------|------------------------------------------------|
| S    | szerin                                         |
| SCLC | small cell lung cancer = kissejtes tüdőrák     |
| SE   | standard error, standard hiba                  |
| SPF  | sun protectiv factor, napvédő faktor           |
| Src  | sarcoma proto-oncogene                         |
| Syk  | spleen tyrosine kinase                         |
| T    | treonin                                        |
| TKI  | tyrosine kinase inhibitor, tirozin kináz gátló |
| Y    | tirozin                                        |
| VEGF | vascularis endothelialis növekedési faktor     |

## **1. Bevezetés**

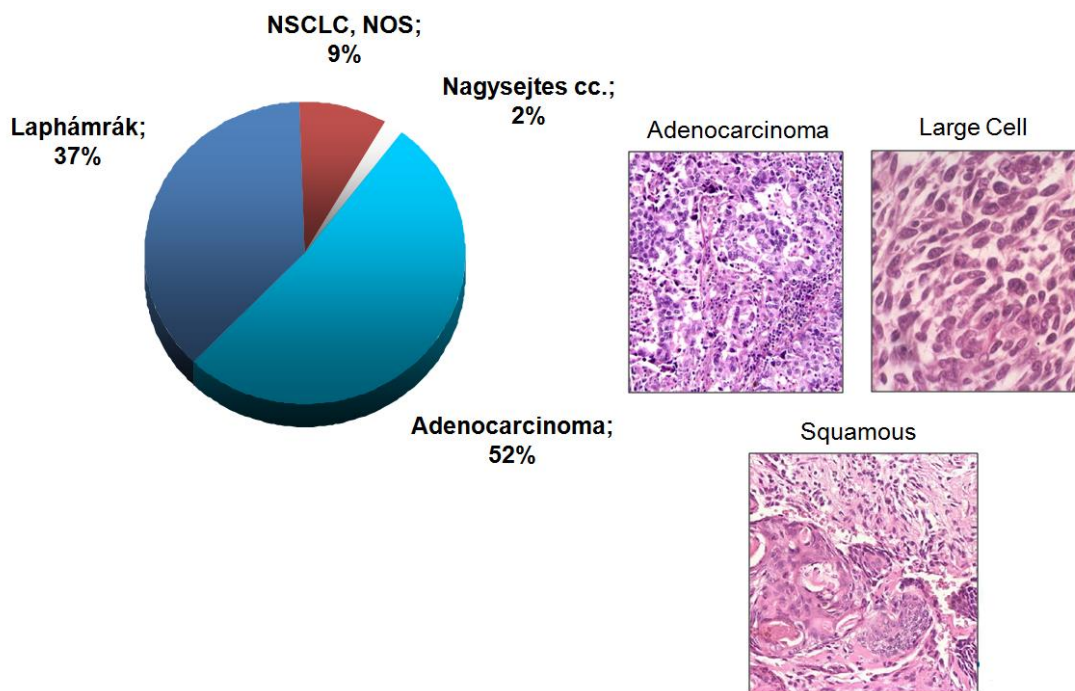
### **1.1. Epidemiológiai adatok**

Az elsődleges tüdőrák a nem melanomás bőrrák után a leggyakoribb rosszindulatú daganat, melynek halálozása minden más daganat halálozását meghaladja (Jermal A. és mtsai, 2011). Az újonnan felfedezett esetek száma 1985-től 2011-ig 51%-os növekedést mutatott (44%-os növekedés a férfiak és 76%-os növekedés a nők körében). Világszerte évente mintegy 1350000 új megbetegedést észlelnek, ami az összes újonnan felfedezett daganat 12,4%-a. A tüdőrák halálozása évente több mint 1180000 eset, ami a teljes daganatos mortalitás kb. 17,6%-át teszi ki (Dela Cruz CS. és mtsai, 2011). Magyarországon 2014-ben a tüdőgondozók adatai szerint 5189 új tüdőrákos beteget (52.5/1000) regisztráltak, a nemzeti rákregiszter tüdőrák incidencia adata ugyanakkor 11646 fő volt, a prevalencia pedig 21226 (215 /1000) (Korányi bulletin, 2015).

A nem kissejtes tüdőrák a tüdőrák esetek 85-90%-ában fordul elő. A kissejtes karcinóma előfordulása az elmúlt 10 évben nem változott, max. 15%. Az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésénél figyelembe kell venni a szövettani típust, a molekuláris patológia eredményét, az életkort, a performance státust, a komorbiditásokat és a beteg preferenciáját. A felajánlott kezelést onkoteam keretében szükséges megbeszélni. Minden 0-2 ECOG performance státuszú III.B. és IV. klinikai stádiumú betegnek szisztémás kezelést kell felajánlani (IA evidencia) (Reck, M. és mtsai, 2014).

Az elmúlt 10 évben az adenokarcinómás esetek száma világszerte megnövekedett a nem kissejtes tüdőrákos eseteken belül. Az 1. ábra a magyarországi nem kissejtes tüdődaganatos betegek szövettani megoszlását mutatja 2014-ben.





1. ábra Magyarországon a nem kissejtes tüdőrákos betegek szövettani megoszlása 2014-ben (Korányi bulletin, 2015)

## 1.2. A terápiás gyakorlat változása NSCLC-ben

A platina alapú kettős kombinált kemoterápia 0-2 performance státusz esetén meghosszabbítja a betegek életét és javítja az életminőséget. Ebben az indikációban számos hasonló eredménnyel járó terápiás eljárás alkalmazható (Schiller JH. és mtsai, 2002). A kemoterápiás rezsim kiválasztásánál a beteg társbetegségeit szem előtt tartva a várható toxicitási profilt is figyelembe kell venni.

Az elmúlt években az NSCLC kezelésében jelentős paradigma eltolódás történt, az NSCLC-t ma a szövettan és amennyiben kimutatható, az aktiváló („driver”) mutációk szerint alcsoportokba szükséges besorolni. Elterjedőben van a „theranostic” kifejezés, ami a személyre szabott kezelés érdekében kombinálja a terápiát és a diagnosztikát. A fő szövettani alcsoportok az adenokarcinóma, a laphámrák és a nagysejtes karcinóma. A rosszabbul differenciált laphámrákok és adenokarcinómák átfedő képet mutathatnak, ez a csoport a NOS NSCLC (máshogy nem besorolható nem kissejtes tüdőrák). Aktiváló mutáció nélküli esetekben a szövettani típus szerint megválasztott cytotoxikus kemoterápia jobb eredményhez vezet. Adenokarcinóma esetén első vonalas választás a platina kombináció kiegészítése bevacicumabbal. Azokban az esetekben, ahol

a bevacizumab kezelésre kontraindikáció áll fenn, pemetrexed-cisplatina kombinációt preferálunk. Laphámrákos vagy kevert, laphámsejtes karcinómás elemekkel is bíró esetekben a bevacizumab toxikusabb volt már a II. fázisú vizsgálatokban, így biztonsági okok miatt a törzskönyv csak tüdő adenokarcinómákra szól. A transzlációs kutatások alapján az aktiváló mutációk vagy monoklonális antitestekkel vagy kis molekulájú tyrosine kinase gátlókkal (TKI=tyrosine kinase inhibitor) blokkolhatók (Chan BA. és mtsai, 2015).

### **1.3. Onkogén „driver” mutációk**

Az adenokarcinómák közel 60 %-ában, a laphámrákok 50-80%-ában ismeretesek onkogén „driver” mutációk. A receptorok vagy a protein kinase-ok mutációja stimulálni képes a jelátvivő kaszkádokat, mint amilyen a RAS-RAF-MEK-ERK vagy MAPK, PI3K-AKT-mTOR vagy a JAK-STAT útvonalak (Hanahan D. és mtsai, 2011; Dearden S. és mtsai, 2013; Alamgeer M. és mtsai, 2013; Arteaga CL. és mtsai, 2001). Ezek következtében végül a daganatsejtek nem kontrollált növekedése, proliferációja és túlélése következik be. NSCLC-ben a legjobban tanulmányozott az EGFR és a „downstream” útvonalak kölcsönhatása.

#### **1.3.1. KRAS**

A RAS-mutáció a dohányzás következtében alakul ki, elsősorban az adenokarcinómára jellemző. A KRAS mutáció és az EGFR mutáció gyakorlatilag kölcsönösen kizárják egymást és a KRAS mutáció az EGFR TKI hatástalanságával jár együtt, sőt egyre több adat szól a kemoterápiák iránti csökkent érzékenységről is (Linardou H. és mtsai, 2008; Pao W. és mtsai, 2005; Eang TY. és mtsai, 2005; NCCN guidelines non-small cell lung cancer. Version 2, 2013). Bizonyítást nyert, hogy dohányos tüdő adenokarcinómás betegek esetén gyakoribb a daganatsejtekben a KRAS mutáció, mint a nem dohányos populációban. (Ahrendt SA. és mtsai, 2006). Maga a KRAS-mutáns státusz negatív prediktív tényező az EGFR TKI terápia szempontjából. Az erlotinibbel másod és harmadvonalban folytatott törzskönyvi vizsgálatok a lokálisan kiterjedt és metasztatikus nem kissejtes tüdőkarcinómás betegeken biomarker szelekció nélküli beteg populáción folytak (Shepherd FA. és mtsai, 2005). Ezeknek az eredményei alapján Magyarországon az erlotinib támogatott gyógyszer lett legalább egy kemoterápiás rezsim hatástalanságát követően a KRAS negatív (vad típusú) lokálisan kiterjedt vagy metasztatizáló stádiumban lévő tüdő adenokarcinómás betegek esetében ( Sarosi V. és mtsai, 2014; Ostoros G. és mtsai, 2009; Ostoros G. és mtsai, 2013). Így vált lehetővé egy obszervációs kohort vizsgálat elindítása, melynek során prospektív módon

hatékonysági adatokat gyűjtöttünk KRAS vad típusú adenokarcinomás betegeknél a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott erlotinibet illetően.

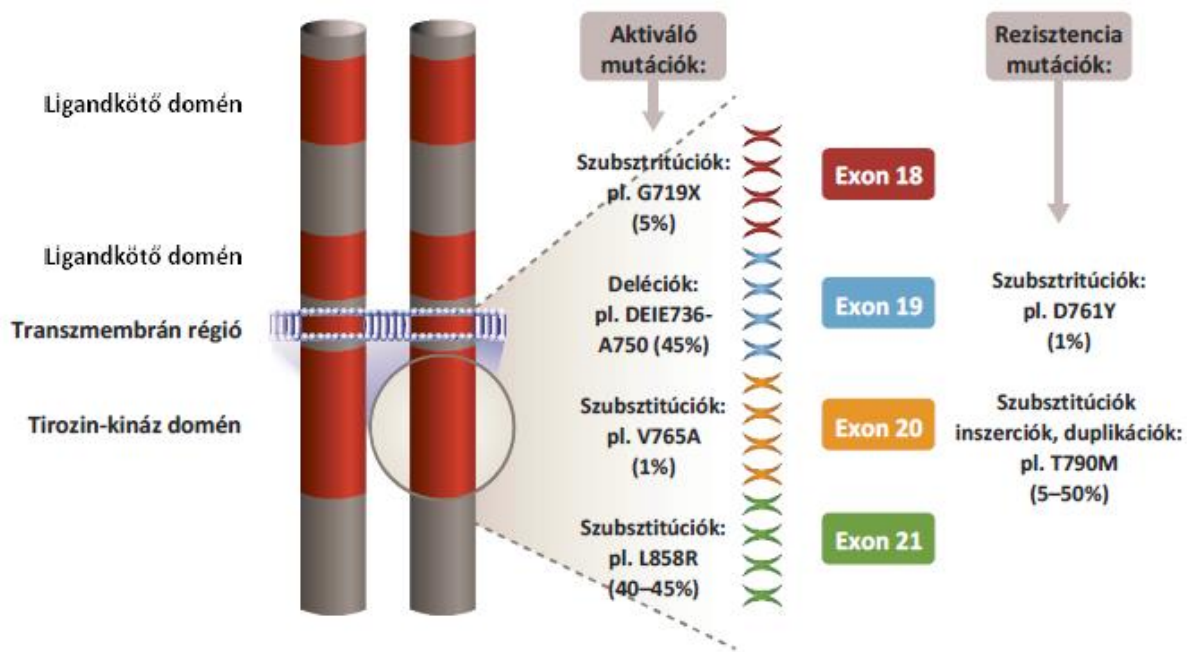
### 1.3.2. EGFR

Az NSCLC legígéretesebb prediktív faktora az EGFR, amely a 7. kromoszóma rövid (p) karján a 12. pozícióban helyezkedik el; az EGF-et (epidermal growth factor) először Cohen azonosította 1962-ben (Cohen S. 1962). Amikor az EGF az EGFR-hoz kapcsolódik, a receptor dimerizálódik, autofoszforilálódik és számos útvonalat aktivál, beleértve a mitogén-aktivált protein kinaset, a Janus kinase 2 jelátvivő egységet, a transzkripció aktivátor (STAT) 3-at, STAT 5-öt és a phosphatidylinositol 3-kinasét (PI3K/protein kinase B útvonal), melyek az apoptózis gátlása mellett sejtproliferációhoz, metasztázis képződéshez és migrációhoz vezetnek (Mitsudomi T. és mtsai, 2010). Az első generációs EGFR TKI-k, az erlotinib és a gefitinib az adenosine triphosphatase kompetíciójával az EGFR katalitikus doménjét célozzák meg (Gerber DE. 2008).

Az EGFR TKI-kal történt első vizsgálatokban a gyógyszerek hatékonyságát az EGFR overexpresszióval próbálták összefüggésbe hozni. Silvestri és Rivera EGFR overexpresszió nélküli esetekben is az EGFR TKI kezelés előnyéről számoltak be (Silvestri GA. és mtsai, 2005). A BR 21-es klinikai vizsgálatban a teljes vizsgált populációban bizonyították az erlotinib hatékonyságát (Shepherd FA. és mtsai, 2005). A BR 21-es vizsgálat eredményei alapján regisztrálták 2005-ben az erlotinibet az NSCLC másod és harmadvonalbeli kezelésekként (Ostoros G. és mtsai, 2006).

Az EGFR TKI-k hatékonyságának megítélésében Lynch TJ. és mtsai közleménye hozott áttörést (Lynch TJ. és mtsai, 2004). Azt találták, hogy az EGFR tyrosine kinase domain bizonyos mutációi (az exon 19 deléciója és az exon 21-es pont mutációja) prediktálják az erlotinib/gefitinib hatékonyságát. Ezeket az u.n. aktiváló mutációkat gyakrabban figyelték meg bizonyos fenotípus, a soha nem dohányzott ázsiai nők adenokarcinómája esetén. Az ebben az időben még meglévő ellentmondásos adatok miatt két erlotinibbel másod és harmad vonalban sikeresen kezelt tüdő adenokarcinomás betegünk közlésével az EGFR aktiváló mutációk prediktív szerepére hívtuk fel a figyelmet (Sárosi V. és mtsai, 2007). Megállapítottuk, hogy bizonyos klinikai és molekuláris jellegzetességek segíthetnek megtalálni azokat a betegeket, akik az EGFR TKI kezeléssel leginkább profitálnak. Bár ekkor még nem volt egyértelmű, megfigyeléseink alapján az EGFR gén mutációit (eseteinkben az exon 19-es eltéréseit) jelöltük meg az EGFR TKI kezelés prediktorainak.

Ma már tudjuk, hogy az EGFR TKI-k az EGFR aktiváló mutációval járó nem kisesejtes tüdőrákos esetekben a legnagyobb hatékonyságúak. A mutációk kb. 90-95%-a vagy kis deléciók az exon 19-en (codon 746-750) vagy arginin szubsztitúció leucin helyett a 21. exon 858-as pozícióján (L858R) (Marchetti A. és mtsai, 2005). További 3% monoacid variációk szubsztitúciója a 18. exon 719. codon (G719X) glycine helyén és 3% frame inszerció a 20. exonon (Mitsudomi T. és mtsai, 2007) (2. ábra).



2. ábra Az EGFR mutációk 90%-a exon 19 deléció illetve exon 21 L858R pontmutáció, a ritka mutációk aránya 10% (pl a G719X)

Az EGFR az NSCLC esetek 40-80%-ában fokozottan expresszált („overexpressed”), azonban a vizsgálatok azt igazolták, hogy az aktiváló mutációk az elsődleges terápiás célpontok. A két leggyakoribb mutáció az exon 19 deléciója (60%) és az exon 21 pontmutációja (L858R szubsztitúció a 858-as pozíción) (35%) (Yarden Y. és mtsai, 2001; Rosell R. és mtsai, 2009). A mutáns EGFR vagy kis molekulájú TKI-val (amilyen a gefitinib, az erlotinib vagy az afatinib) vagy monoclonális antitesttel (amilyen a cetuximab) blokkolható. Az EGFR domináns onkogén szerepét bizonyítja, hogy jelenléte kölcsönösen kizáró más onkogenetikus mutációkkal, például a KRAS,

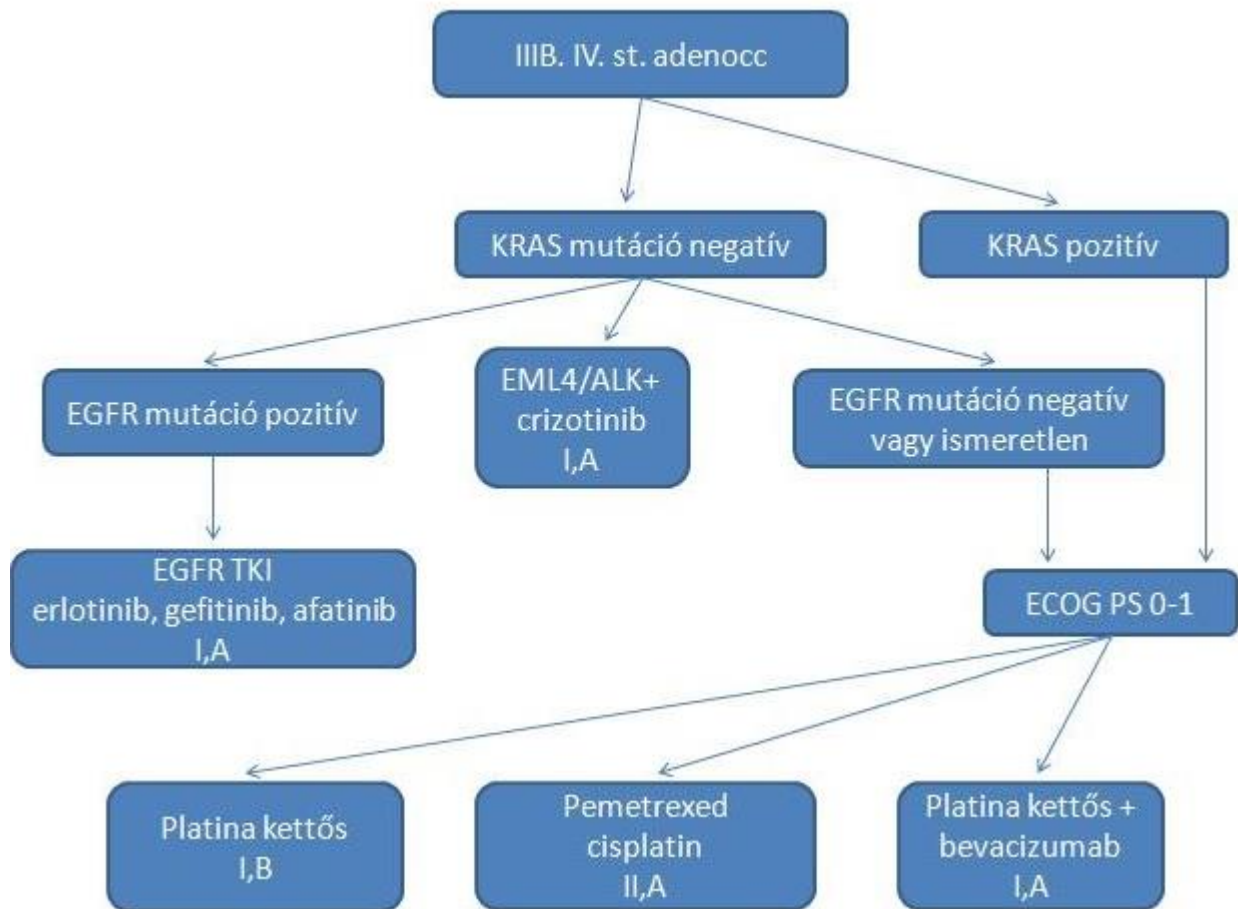
ALK vagy a BRAF mutációval. A mutáns EGFR-nek az ATP-kötő képessége alacsonyabb, mint a vad típusnak, ezért alacsonyabb koncentráció is elégséges a gátláshoz.

Az elmúlt 10 év legfontosabb paradigma változása az NSCLC kezelésében az EGFR aktiváló mutáció esetén első vonalban alkalmazott EGFR TKI-k alkalmazása volt. A mérföldkő IPASS vizsgálatban távol-keleti betegek esetében az első vonalban adott gefitinib kezelés mellett a 12 hónapos progressziómentes túlélés (PFS=progression free survival) aránya 24.9% volt, ugyanez a carboplatin/paclitaxel kezelés mellett 6.7%-nak bizonyult. EGFR vad típus esetén a kemoterápia eredményei voltak jobbak (Mok TS. és mtsai, 2009). Európai betegeknél (dominálón spanyol, francia betegek) az EORTC vizsgálatban az erlotinib mutatott hasonlóan jó eredményt (Rosell R. és mtsai, 2012). További klinikai vizsgálatok erősítették meg a gefitinib (Mitsudomi T. és mtsai, 2010; Maemondo M. és mtsai, 2010), az erlotinib (Zhou C. és mtsai, 2011) és az afatinib (Sequist LV. és mtsai, 2013; Wu YL. és mtsai, 2014) előnyét kemoterápiával szemben, mind a válaszadás (RR=response rate), mind a progressziómentes túlélés (PFS) és az életminőség tekintetében EGFR mutáns NSCLC esetekben. Az afatinib esetében (Yang J. és mtsai, 2015), a 19. exon deléción fennállásakor sikerült teljes túlélési előnyt is igazolni. Ugyanakkor a gefitinibbel és erlotinibbel végzett vizsgálatokban az EGFR-TKI-k mellett a keresztezett terápiák miatt nem sikerült bizonyítani a teljes túlélésben az EGFR TKI-k előnyét kemoterápiával szemben (Lee CK. és mtsai, 2013).

#### **1.4. A tumor angiogenezis, mint terápiás célpont**

A daganatok növekedéséhez elengedhetetlen, hogy bizonyos méret felett a daganat saját érképzés (angiogenesis) segítségével önálló érhalózatot alakítson ki a gazdaszervezet endothelsejtjeinek aktiválásával és migrációjuk serkentésével. A tumor angiogenezis egyik legfontosabb jelátviteli útját a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) család és receptorai határozzák meg. Ezek a növekedési faktorok nemcsak a daganatos érképzést koordinálják, de központi jelentőségűek a magzati fejlődés és a normál sebgyógyulás folyamataiban is. A VEGF különböző izoformái befolyásolják az endothelsejtek túlélését, migrációját, az érpermeabilitást, de ezen túlmenően - ma még nem teljesen tisztázott- szerepet játszanak a véralvadás élettani szabályozásában és a normál vérnyomás fenntartásában is. A daganatos érképzés gyógyszeres gátlása számos szolid tumor kezelésében hozott jelentős előrelépést, a legtöbb ismeret a bevacizumab (Avastin) alkalmazásával kapcsolatban áll rendelkezésünkre.

Tüdő adenokarcinóma esetében, amennyiben aktiváló mutáció nem mutatható ki, cytotoxikus kemoterápia adását kell mérlegelni (Reck M. és mtsai, 2014) a beteg performance statusának, kísérőbetegségeinek ismeretében. Randomizált klinikai vizsgálatban nem laphámrákos szövettan esetén, 0-1 performance státuszú betegeknél a carboplatin/paclitaxel kombináció mellé adott bevacizumab (Avastin) javította az OS-t (Sandler A. és mtsai, 2006). A bevacizumab kezelést 4-6 ciklus kemoterápia után a nem progrediáló betegeknél folytatták a betegség progressziójáig vagy nem tűrhető mellékhatásig. A fenntartó Avastin kezeléssel a betegség progressziója késleltethető volt és az OS is hosszabb volt, mint a csak indukciós kezelést kapó betegeké. Amíg egy másik fázis III. vizsgálatban a ciszplatin/gemcitabine bevacizumabbal a bevacizumab nélküli kezeléshez képest objektív válaszáadás (ORR) és PFS növekedést igazolt, de nem járt OS javulással (AVAIL vizsgálat) (Reck M. és mtsai, 2010), addig két metaanalízis szignifikáns RR, PFS és OS növekedésről számolt be bevacizumab és platina alapú kemoterápia kombinációjakor (Lima AB. és mtsai, 2011; Soria JC. és mtsai, 2013). Mindezek alapján az ESMO ajánlás olyan esetben, ha bevacizumabbal szembeni kontraindikáció nem áll fenn, a III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás betegek számára bevacizumab és platina alapú kemoterápia kombinációs kezelést javasolt (3. ábra). A fenntartó bevacizumab kezeléssel az adenokarcinómák esetében eddig elérhető átlag 10 hónapos OS 14,2 hónapra nőtt.



3. ábra Az ESMO ajánlás 2014-es verziója a magyar finanszírozási protokoll szerint módosítva, a KRAS mutáció statusz figyelembe vételével (az ajánlások alatt az evidencia szintek láthatóak)

A magyarországi ajánlás a KRAS, EGFR dupla vad típusú adenokarcinómák esetén, ha a beteg performance statusza 0 vagy 1-es, kemoterápiát javasol. A dupla vad típusú adenokarcinómás betegek cytológiai keneteiből vagy szövettani mintájából törekedni kell az ALK génátrendeződés vizsgálatára. 2015.decembertől egyedi méltányosság alapján a bizonyított ALK mutáns betegeknél elsővonalon elérhető az ALK inhibitor crizotinib kezelés (3. ábra).

## 2. Célkitűzések

- a) Az erlotinib kezelés hatékonyságának meghatározása másod/harmad vonalban K-RAS mutációra szűrt III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás betegek kezelésében.
- b) Előrehaladott és metasztatikus tüdő adenokarcinómában a másod/harmad vonalban adott EGFR TKI erlotinib hatékonyságának és mellékhatásainak vizsgálata.
- c) Az EGFR klasszikus mutációk előfordulásának elemzése klinikai gyakorlatunkban. Az EGFR TKI-k hatékonyságának felmérése EGFR aktiváló mutáció pozitív tüdő adenokarcinómás esetekben.
- d) A bevacizumab indukciós és fenntartó terápia hatékonyságának vizsgálata a KRAS mutáció státusz függvényében előrehaladott és metasztatikus tüdő adenokarcinómában.



### **3. Betegek és módszerek**

#### **3.1. Az erlotinib kezelés hatékonysága másod/harmad vonalban K-RAS mutációra szűrt adenokarcinómás betegek kezelésében**

A MOTIVATE (ML21623) vizsgálat nyílt nem randomizált több centrumú intervencióval nem járó vizsgálat erlotinibbel, mely az erlotinib hatékonyságát értékelte a magyarországi rutin klinikai gyakorlatban. A vizsgálatba bevont III.B/IV.stádiumú KRAS-mutáció negatív tüdő adenokarcinómás betegek korábban legalább egy vagy két vonalban standard szisztémás kemoterápiát kaptak. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS), a másodlagos végpont a teljes túlélés (OS) és a legjobb tumorválasz volt.

##### **3.1.1. Bevételi és kizárási kritériumok**

Tizennyolc év feletti, szövettani vagy cytológiai vizsgálattal igazolt inoperábilis, lokálisan kiterjedt, rekurráló vagy metasztatizáló (III.B /IV. klinikai stádium a 6. UICC-AJCC TNM klasszifikáció szerint) nem kissejtes tüdőrákos betegek kerülhettek be a vizsgálatba. A kizárási kritériumokat az erlotinib alkalmazási előiratában szereplő ellenjavallatok képezték. A beválasztás előtt igazolt KRAS vad típusú adenokarcinómás betegeket vontunk be, akik legalább egy fajta kemoterápiás kezelést már kaptak. A protokollt a helyi etikai bizottság (No:882-0/2010-1018EKU) befogadta. A betegek a bevonás előtt a betegtájékoztató ismeretében beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A betegek 150 mg/nap dózisú erlotinib kezelést kaptak a daganat progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitásig. Az erlotinib dózis módosítása és a kiegészítő gyógyszerelés a klinikusok mindennapi gyakorlata és belátása szerint történt. A kezelésre adott választ CT, MRI, mellkas röntgen felvétel és UH alapján értékelte ki 2 havonta két vizsgálatról független képalkotó specialista.

##### **3.1.2. Mutáció analízis**

KRAS mutáció vizsgálat: minden esetben a bevonás előtt a centrumok patológiai osztályán megtörtént a szövettani vagy cytológiai mintából a KRAS gén 2-es exonjának 12 és 13-as codon mutáció vizsgálata.

EGFR mutáció vizsgálat: 100 beteg tumor mintájából retrospektíven elvégeztük 4 EGFR (18,19,20,21) exon vizsgálatát is. Az EGFR gén PCR amplifikációja és szekvenálása a Roche 454 FLX szekvenálási berendezéssel történt. A 100 tumor mintából 35 ben találtunk 47 különböző

mutációt. 16 tumor tartalmazta a klasszikus mutációkat: 9 esetben exon 19, 5 esetben exon 21 L858R, 1 esetben exon 21 L861Q, 1 esetben exon 18 G719A volt kimutatható. A vizsgálatok egy ismert rezisztencia mutációt is találtak az exon 20-on D770 N771 ins Y- t is igazoltak. Tizenhét tumor csak ritka mutációt tartalmazott, melyek klinikai jelentősége még kevésbé ismert.

### 3.1.3. Statisztikai feldolgozás

Leíró statisztikai módszereket használtunk a hatékonyság le mérésére, Kaplan-Meier görbével elemeztük a PFS-t és OS-t. A csoportok közötti különbséget Log Rank teszttel értékeltük ki. A PFS-t az erlotinib kezelés kezdetétől a dokumentált progresszióig vagy a beteg haláláig számoltuk. Az 1. táblázat a prospektív vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai adatait összegzi.

1. táblázat: Demográfiai és klinikai adatok a MOTIVATE (ML21623) vizsgálatban

| Betegjellemzők    |                       | n (%)       |
|-------------------|-----------------------|-------------|
| Betegek száma     |                       | 327         |
| Életkor           | Medián                | 60,8 év     |
| Nem               | Férfi                 | 164 (50,2)  |
|                   | Nő                    | 163 (49,8)  |
| Etnikum           | Kaukázusi             | 327 (100,0) |
| ECOG PS           | 0                     | 118 (36,1)  |
|                   | 1                     | 169 (51,7)  |
|                   | 2                     | 36 (11,0)   |
|                   | 3                     | 4 (1,2)     |
| Stádium           | IIIB                  | 101 (30,9)  |
|                   | IV                    | 226 (69,1)  |
| Terápiás vonal    | Erlotinib másodvonal  | 214 (65,4)  |
|                   | Erlotinib harmadvonal | 113 (34,6)  |
| Dohányzási szokás | Soha nem dohányzott   | 104 (31,8)  |
|                   | Korábban dohányzott   | 128 (39,1)  |
|                   | Jelenleg dohányzik    | 95 (29,1)   |

2008. február és 2010. december között 27 magyar onkopulmonológiai centrum 327 KRAS vad típusú adenokarcinómás beteget vont be a vizsgálatba. Az adatokat 2011. április 15-ével zártuk. A 327 betegből 164 (50,2%) volt férfi, 163 (49,8%) nő. A bevásztáskor a betegek átlag életkora 60,8 év volt. A betegek 31,1% lokálisan kiterjedt betegségű, 68,9% metasztatikus stádiumú volt. Az erlotinib másodvonalbeli kezelés volt a betegek 2/3-ánál, megelőzően kétféle kemoterápiában a betegek 1/3-a részesült.

### **3.2. EGFR klasszikus mutációk előfordulása klinikai gyakorlatunkban.**

#### **EGFR TKI-k hatékonysága EGFR aktiváló mutáció pozitív tüdő adenokarcinómás esetekben**

Az elmúlt hat év során (2009. január-2015. augusztus között) 446 tüdő adenokarcinómában szenvedő betegnél vizsgáltuk a daganatsejtek EGFR mutációs státuszát, 44 esetben találtunk EGFR aktiváló mutációt (9.86%).

##### **3.2.1. Mutáció analízis**

Az EGFR mutációs analízist mind cytológiai mintákon (pleurális folyadék, hörgőkefebiopszia, transbronchiális tűaspiráció és transthoracalis aspiráció), mind formalinban fixált paraffinba ágyazott szöveti blokkokon elvégeztük. A DNS extrakció után az exon 19-et és az exon 21-et polymerase lánc reakcióval (PCR) amplifikáltuk a következő primerek alkalmazásával: exon 19 forward primer (ex19-S1): 5'-ATCCCAGAAGGTGAGAAAGATAAAATTC-3', reverse primer (ex19-AS1): 5'-CCTGAGGTTTCAGAGCCATGGA-3', exon 21 forward primer (ex21-S1): 5'-CAGCCAGGAACGTACTGGTGA-3', reverse primer (ex21-AS1): 5'-TCCCTGGTGTTCAGGAAAATGCT-3'. A PCR feltételei Asano és mtsai által leírtaknak feleltek meg (Asano H. és mtsai, 2006). A mutáns (deléció) és a vad típusú 19-es exon termékeit fragment length analízissel különítettük el. A 21-es exon primerek használatával a PCR produktum tisztítása után Sanger szekvenálás történt a pont mutációk felismerése céljából. A mutáns allélokra nézve a módszer szenzitivitása 15%. A vizsgálatokban járatos patológus határozta meg a tumor sejt arányt, 30% -os arány alatt a mintát EGFR teszt végzésre nem tartottuk alkalmasnak.

A betegek adatait retrospektíven a nem, a dohányzási szokás, az EGFR mutáció típusa és az EGFR tirozin kináz gátló (TKI) kezelés szerint elemeztük. EGFR TKI kezelésben részesülő betegeknél a

betegség kontroll arányt (DCR), a progresszió mentes túlélést (PFS), a primer rezisztenciát és a radiológiai progressziót is meghatároztuk.

### **3.2.2. Statisztikai értékelés**

A statisztikai elemzés IBM SPSS Statistics Version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) software-rel történt. A Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk az adatok megoszlásának meghatározásához. A normál eloszlást mutató adatokat átlag  $\pm$  SE-ként jeleztük. A bimodális változók közötti összefüggést Chi-négyzet és Fischer's exakt teszttel vizsgáltuk. Az alcsoportok változóit Student t-próbával hasonlítottuk össze. A DCR-t, a 6 hónapos és a 12 hónapos PFS-t bináris logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk. Szignifikánsnak tekintettük azokat az eredményeket, ahol a P érték  $< 0.05$  volt.

### **3.3. AVALANCHE prospektív multicentrikus vizsgálat**

A törzskönyvi klinikai vizsgálatok eredményeire tekintettel érdemesnek tartottuk egy postmarketing obszervációs vizsgálatban hazai betegek esetében elemezni a platina bázisú kemoterápia/bevacizumab kombináció eredményességét figyelembe véve a kezelés biztonságosságát is (Tolnay E. és mtsai, 2014).

Az AVALANCHE (ML21783) vizsgálatban a szokásos platina kettős kombinációval együtt adott bevacizumab hatékonyságát vizsgáltuk meg a magyar gyakorlatban. Az obszervációs vizsgálat 28 helyen zajlott, a bevonási időszak 2008. június - 2011.április volt. A lokálisan előrehaladott, vagy metasztatikus vagy rekurráló tüdő adenokarcinómás betegek bármelyik platina kettős kemoterápiával kombinálva a bevacizumabot (7.5 mg/testsúlykg) összesen 6 ciklusig kapták. A nem progrediálók fenntartó bevacizumab kezelésben részesültek progresszióig vagy nem tolerálható toxicitási tünetekig. Az elsődleges végpont a PFS volt, a másodlagos végpontok az OS, a DCR és a biztonságosság voltak. A betegeket abból a szempontból is elemeztük, hogy progrediáltak vagy nem progrediáltak a kezdeti terápia során, azaz részesültek-e fenntartó bevacizumab kezelésben vagy nem. A csoportok közötti összehasonlítást log rank módszerrel végeztük.

### **3.4. Platina kettős/bevacizumab elsővonalba III.B/IV. stádiumú adenokarcinómás betegeknél, retrospektív feldolgozás**

A PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2012. május 2. és 2015. július 26. között elsővonalba, kemoterápiával kombinált bevacizumab kezelésben részesült, lokálisan előrehaladott, vagy metasztatizáló III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás betegek adatait dolgoztuk fel. A terápia hatásosságának megítélésére az összes bevacizumab kezelésben részesült beteg PFS és OS adatait vizsgáltuk. A PFS és OS adatokat kiértékeltek a KRAS mutáció státusz szerinti alcsoportos bontásban is. Összehasonlítottuk a fenntartó bevacizumab kezelésben részesült és a fenntartó fázisba nem jutott betegek PFS és OS értékeit. Eredményeinket összevetettük a fázis III. vizsgálatok és a korábbi prospektív multicentrikus hazai AVALANCHE vizsgálat adataival.

#### **3.4.1. Betegadatok**

2012. május 2. és 2015. július 26. között 174 elsővonalba kemoterápiát alkalmaztunk a tüdő adenokarcinómás betegeinknél. A betegek kezeléséről minden esetben az intézeti onkológiai bizottság döntött (tüdőgyógyász, onkológus, onkoradiológus, patológus, mellkassebész). A betegek performance státuszát kezelőorvosuk állapította meg. A kemoterápiát kapó betegek minden esetben ECOG PS 0 vagy 1 voltak, 69 beteg részesült bevacizumabbal kombinált kezelésben. Közülük 61 esetben állt rendelkezésre elegendő adat a PFS, 58 esetben a túlélés számítására is.

Alkalmazott terápia rezsimek:

|                                  |               |
|----------------------------------|---------------|
| – CBP-Paclitaxel-Avastin:        | 74,0% (51/69) |
| – CBP-Docetaxel-Avastin:         | 20,3% (14/69) |
| – Cisplatin-Docetaxel-Avastin:   | 2,9% (2/69)   |
| – CBP-Gemcitabine-Avastin:       | 1,4% (1/69)   |
| – Cisplatin-Gemcitabine-Avastin: | 1,4% (1/69)   |

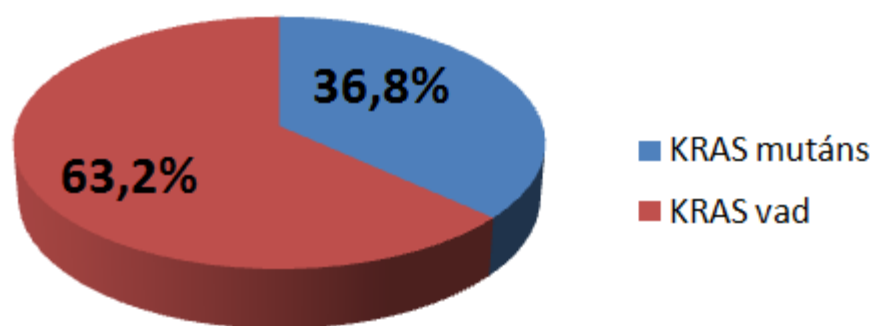
Avastin kezelés formái:

|                                         |               |
|-----------------------------------------|---------------|
| – Csak indukciós szakban alkalmaztuk:   | 44,9% (31/69) |
| – Fenntartó kezelésként is alkalmaztuk: | 55,1% (38/69) |

## Demográfia

A betegek átlagéletkora 60,93 év volt a vizsgálat kezdetén (szórás 8,945 év). A legfiatalabb beteg 33 éves, a legidősebb 80 éves volt a kemoterápia megkezdésekor. A retrospektív vizsgálatba beválasztott betegek 53,6%-a férfi, 46,4%-a nő volt.

A terápiás döntés előtt minden betegnél megtörtént a KRAS mutáció meghatározás. A 4. ábra a 174 beteg KRAS meghatározásának eredményét mutatja.



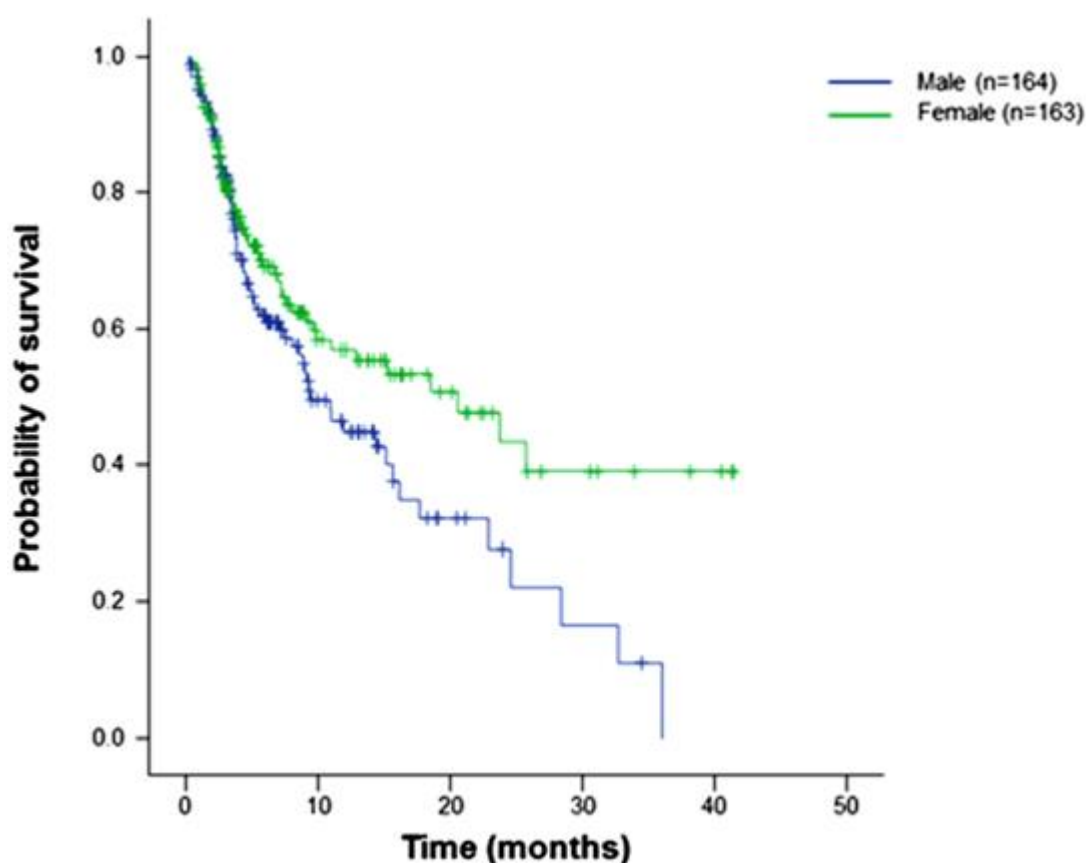
4. ábra KRAS mutáció státusz III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás betegeinknél N=174

A statisztikai kiértékelés során túlélés elemzést végeztünk. A túlélés vizsgálata Kaplan-Meier módszerrel történt, a Hazard Ratio számítására Cox-regressziót alkalmaztunk.

## 4. Eredmények

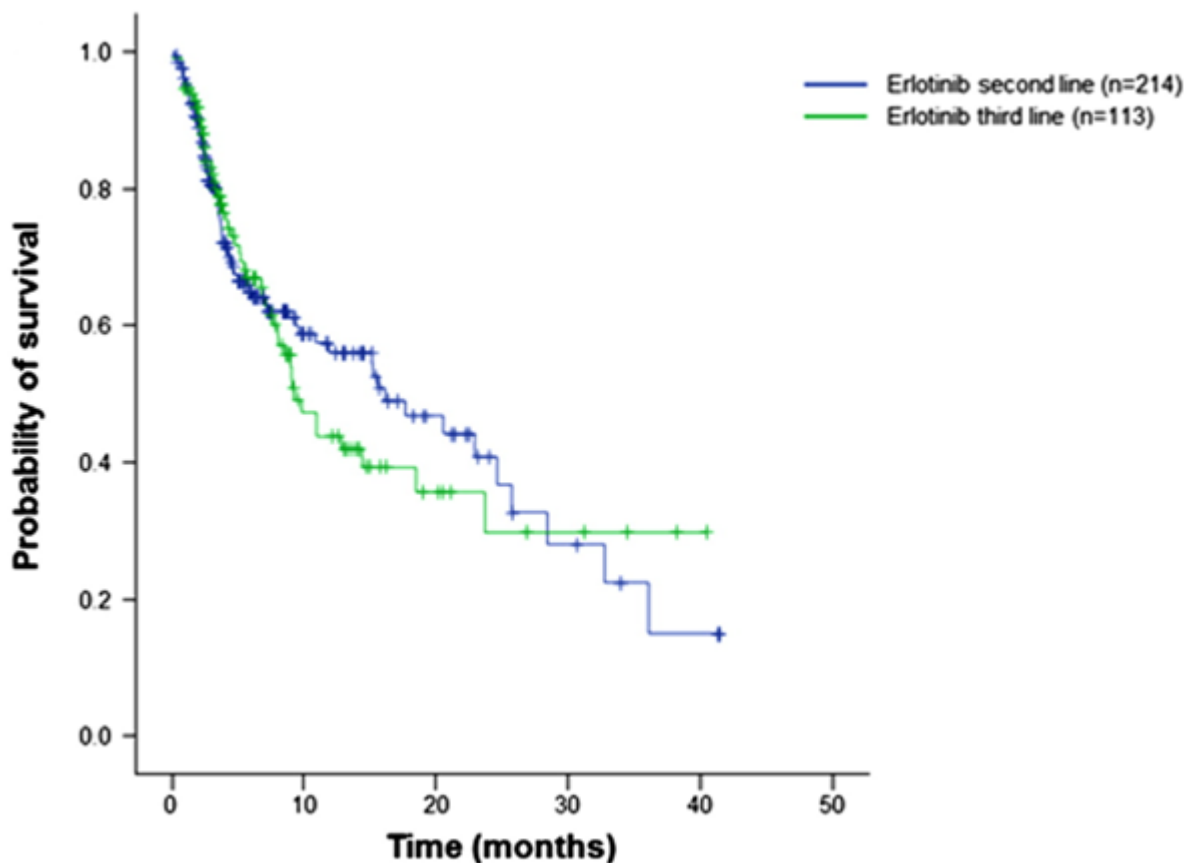
### 4.1. Az erlotinib kezelés hatékonysága másod/harmad vonalban KRAS mutációra szűrt adenokarcinómás betegek kezelésében

A median PFS 3,3 hónap (95% CI 2,93-3,67), a median OS 14,4 hónap (95% CI 9,46-19,34) volt. A median PFS és OS is szignifikánsan hosszabb volt a nőknél, mint a férfiaknál 3,8 vs. 3,2 ( $P < 0,01$ ) és 20,5 hónap vs. 9,4 hónap ( $p = 0,042$ ) (5. ábra).



5. ábra Erlotinib kezelt tüdő adenokarcinómás betegek túlélési valószínűsége nemek szerint.  
A median OS nőknél 20,5 hónap vs 9,5 hónap a férfiaknál.

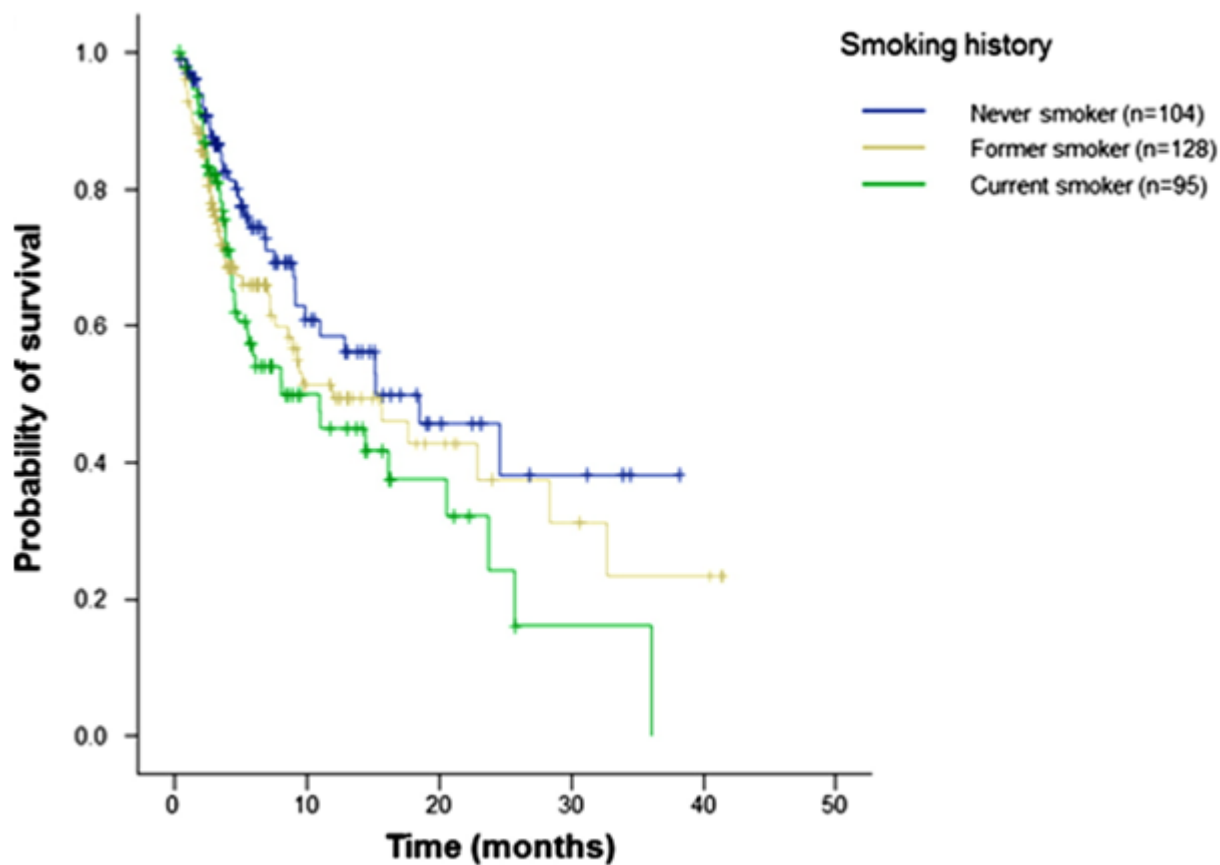
A median OS nem volt szignifikánsan hosszabb azoknál, akik másodvonalba kapták az erlotinibet, mint akik harmadvonalba (16,1 hónap vs. 9,3 hónap) ( $P = 0,631$ ) (6. ábra).



6. ábra Erlotinib kezelést kapó tüdő adenokarcinómás betegek túlélési valószínűsége a terápiás vonal szerint. A terápiás vonal nem befolyásolta szignifikánsan a median túlélést.

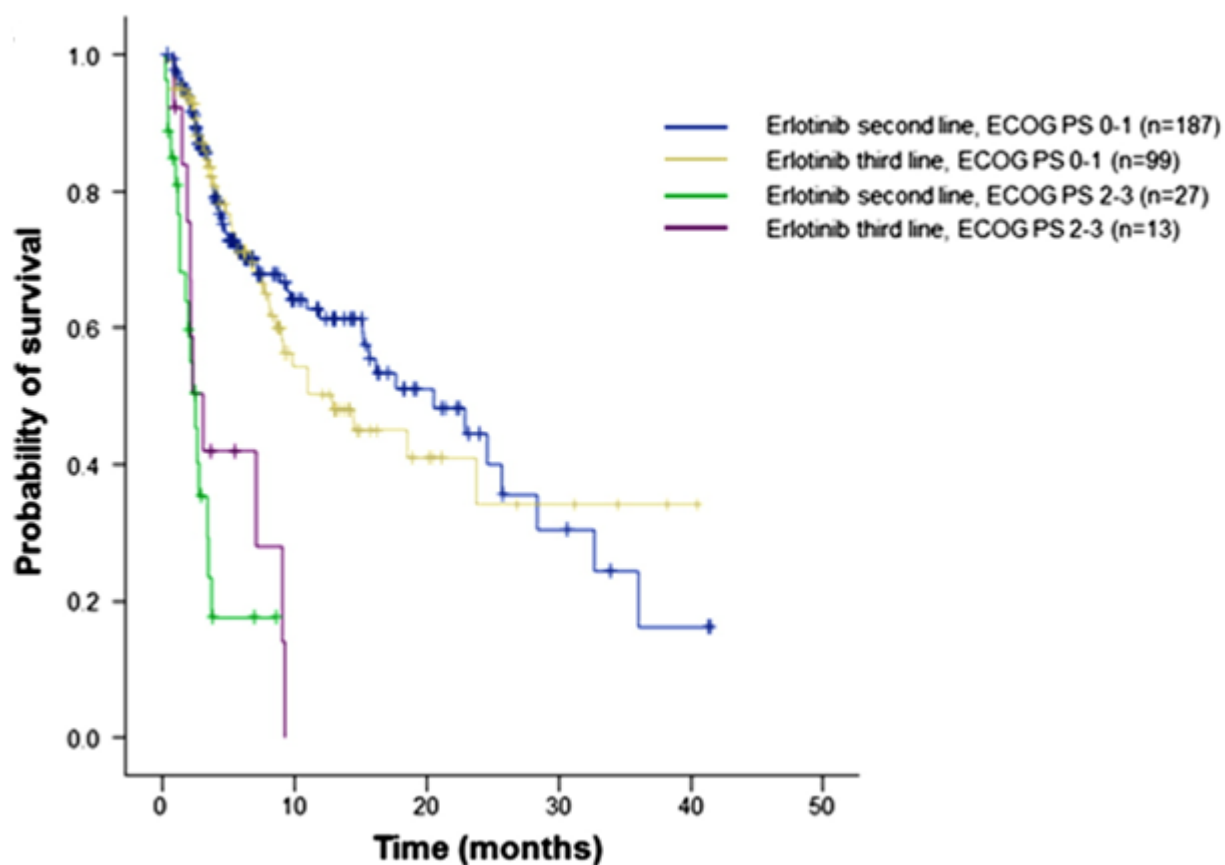
Nem volt különbség az OS tekintetében a tumor stádium (III.B vs IV. stádium) és dohányzási statusz alapján sem (jelenleg dohányos, soha nem dohányzott, korábban dohányzott felosztásban). Korábban dohányzottak azokat a betegeket tekintettük, akik legalább 1 éve leszoktak a dohányzásról. Kiemelésre méltó, hogy a harmadvonalas soha nem dohányzó betegek kétszer annyi ideig éltek, mint a jelenleg is dohányzók (11, vs 5,5 hónap), ez a különbség statisztikailag szignifikáns volt ( $p=0,039$ ) (7. ábra).





7. ábra Erlotinib kezelésben részesülő tüdő adenokarcinómás betegek túlélési valószínűsége a dohányzási szokás szerint.

Szignifikáns és klinikailag jelentős összefüggést találtunk a betegek ECOG performance statusza és a túlélés között. A leghosszabb median túlélést, OS 20,5 hónapot az ECOG PS 0-1-es a másodvonalas erlotinib kezelést kapó betegek mutattak. Az ECOG PS 0, panaszmentes betegek a terápia vonaltól függetlenül a legjobb 25,7 hónapos median OS t mutatták (8. ábra).



8. ábra Erlotinib kezelt tüdő adenokarcinómás betegek túlélési valószínűsége a terápiás vonal és performance statusz szerint

A PFS és OS összefüggéseit a demográfiai és a klinikai paraméterekkel összefoglalóan a 2. táblázat mutatja. A terápiás hatékonyság rosszabb volt férfi nem és magas ECOG performance státusz esetén.

2. táblázat A PFS és OS összefüggései a demográfiai és klinikai jellemzőkkel

| Betegjellemzők    |                     | PFS (hónapok (95% CI)) | p érték | OS (hónapok (95% CI)) | p érték |
|-------------------|---------------------|------------------------|---------|-----------------------|---------|
| Nem               | Férfi               | 3,2 (2,99-3,41)        | <0,01   | 9,4 (6,29-12,45)      | 0,02    |
|                   | Nő                  | 3,8 (2,85-4,75)        |         | 20,5 (10,36-30,71)    |         |
| Stádium           | IIIB                | 3,5 (2,75-4,19)        | 0,697   | 15,6 (9,70-21,57)     | 0,063   |
|                   | IV                  | 3,2 (2,72-3,74)        |         | 11,0 (5,48-16,46)     |         |
| Dohányzási szokás | Soha nem dohányzott | 3,5 (1,78-5,28)        | 0,467   | 15,2 (6,12-24,28)     | 0,085   |
|                   | Korábban dohányzott | 3,2 (2,89-3,58)        |         | 11,9 (4,79-19,02)     |         |
|                   | Jelenleg dohányzik  | 3,3 (2,73-3,87)        |         | 10,9 (3,28-18,52)     |         |
| ECOG PS           | 0                   | 4,8 (2,96-6,57)        | <0,001  | 25,7 (16,28-35,12)    | <0,001  |
|                   | 1                   | 3,1 (2,79-3,34)        |         | 10,9 (5,4-16,40)      |         |
|                   | 2                   | 2,1 (0,96-3,18)        |         | 2,5 (1,85-3,15)       |         |
|                   | 3                   | 1,7 (NA)               |         | 1,9 (1,61-2,25)       |         |

A medián progressziómentes túlélés és a teljes túlélés, illetve a genetikai háttér összefüggéseit táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat).

3. táblázat: A medián PFS és OS összefüggése az EGFR mutáció analízis leletével

| EGFR génmutáció státusz      | PFS (medián)         | OS (medián)          |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| EGFR vad típus n=65          | 2,9 hónap            | 7,2 hónap            |
| Klasszikus EGFR mutáció n=16 | 13,2 hónap (p<0,001) | 29,0 hónap (p<0,001) |
| Ritka EGFR mutáció n=18      | 3,0 hónap (p=0,432)  | 5,2 hónap (p=0,68)   |

A klasszikus EGFR mutációt hordozó betegek PFS-e és OS-e szignifikánsan hosszabb volt az EGFR vad típushoz és a ritka mutációt hordozókhoz viszonyítva.

A legjobb terápiás válasz 252 beteg esetében volt kiértékelhető. Komplet választ (CR) 3 betegnél (1,2%) találtunk, partialis választ (PR) 51 beteg (20,2%) mutatott. 123 beteg (48,8%) esetében SD volt a legjobb terápiás eredmény. Összegezve a betegség kontroll (DCR) 70,2% volt. 75 beteg (29,8%) progrediált az erlotinib kezelés mellett.

Dóziscsökkentésre volt szükség 48 betegnél, ennek fő oka a bőrelváltozás és hasmenés volt. Bőrelváltozások miatt a betegek 11%-nál került sor dózisredukcióra, a hasmenés 4,3%-ban volt a módosítás oka. Statisztikailag hosszabb PFS t találtunk azoknál a betegeknél, akiknél a dózist mellékhatások miatt csökkenteni kellett 8,5 hónap vs 3,1 hónap ( $p < 0,001$ ).

#### *4.1.1. AZ EGFR TKI mellékhatásaival szerzett tapasztalataink*

Ahogy egyre több kedvező adat gyűlt össze az EGFR TKI-kal kapcsolatban, úgy ismertük meg egyre jobban a mellékhatás profilt, mely gyökeresen különbözött az általunk eddig alkalmazott kemoterápiák toxicitásától. A TKI-k mellékhatásaira, a beteg tájékoztatás fontosságára és a bőrmellékhatások proaktív menedzselésére hívtuk fel a figyelmet több onkológusoknak tartott előadásban. Az EGFR TKI-k mellékhatásait, különös tekintettel a bőr eltérésekre, közleményben foglaltuk össze (Sárosi V. és mtsai, 2010).

2010 ben, amikor OEP finanszírozottan Magyarországon centrumok végezték az erlotinib kezelést kb. 500 beteg kapott EGFR TKI-t. A Tüdőgyógyászat folyóirat minden tüdőgyógyászhoz, a tüdőgondozói orvosokhoz is eljutó lapban foglaltuk össze a kezelés mellékhatásait és praktikus tanácsokat adtunk a kezelésre. Betegeink bőrmellékhatásaival demonstráltuk a különböző súlyosságú mellékhatásokat.

#### *4.1.2. Bőrtünetek/rash*

Az EGFR gátlók mellékhatásaként jelentkező rash megjelenésében leginkább az acnehoz hasonlítható, de etiológiájában és patológiájában eltér az acnétól. Az elváltozások kialakulásának pathomechanizmusa: miután a normális laphámsejt differenciációhoz és proliferációhoz az EGFR jelátvitel elengedhetetlen, az EGFR gátlás következményeként a verejtékmirigyek és faggyúmirigyek dezorganizálódnak. A folliculusok elzáródásával és következményes ruptúrájával idült lymphocytás folliculitis alakul ki.

Az erlotinibbel történt BR 21 törzskönyvi vizsgálatban a gyógyszert kapó betegek 75%-nál lépett fel valamilyen súlyosságú bőrelváltozás. A bőrtünetek közül a vizsgálók csak 9%-ban tartották

súlyosnak ezt a mellékhatást. Az EGFR gátlók okozta rasht az NCI (National Cancer Institute) súlyossági fokozatokkal jellemez, melyeket táblázatban mutatunk be (4. táblázat).

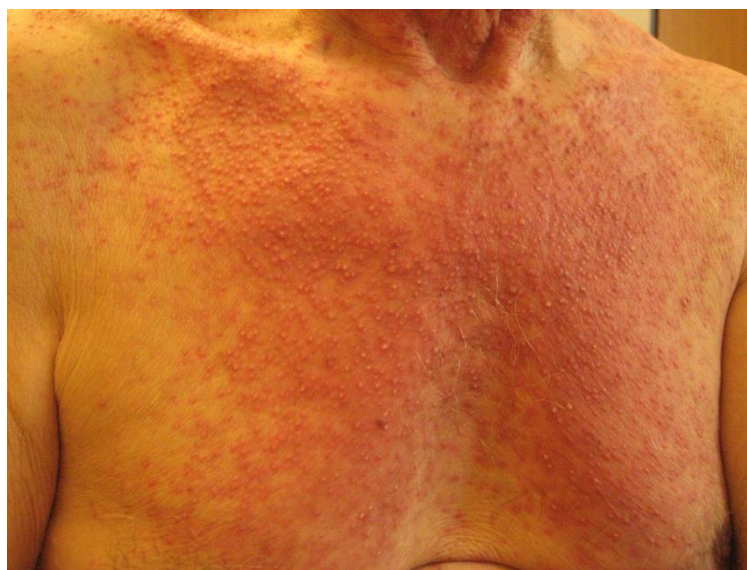
4. táblázat A HER<sub>1</sub>/EGFR gátlók által okozott bőrtünetek NCI-CTC szerinti súlyossági fokozatai

|                | Grade1                                              | Grade2                                    | Grade3                            | Grade4                                           | Grade5  |
|----------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|---------|
| Száraz bőr     | Nincs tünet                                         | Tünetes                                   | Befolyásolja a napi tevékenységet | -                                                | -       |
| Körömváltozás  | Elszínéződés, betöredezettség, vájolatok            | Fájdalmas körömágy, köröm elvesztése      |                                   | -                                                | -       |
| Kiütés, hámlás | Makuláris, papuláris vagy erythémás, panasz nélküli | Viszkető, lokalizált hámlás vagy <50% BSA | Súlyos generalizált >50% BSA      | Generalizált, ulcerált, vagy bullosus dermatitis | meghalt |

A bőrelváltozás a terápia elkezdését követően átlagosan 7-10 nap között lép fel, a BR 21 vizsgálatban a jelentkezéséig eltelt átlagos időtartam 8 nap volt. A bőrt deréktól fölfelé érintő rash a legjellemzőbb, az alsó végtagokon, karokon ritkábban jelentkezik. Az elváltozás spontán el is tűnhet, majd visszatérhet. A napfény az elváltozásokat provokálja.



1. kép Erlotinib kezelés mellékhatásaként kialakult CTC grade 1 rash, hypertrichosis mellett kialakult enye bőrpír és bőrszárazság



2. kép EGFR-TKI kezelés mellékhatásaként kialakult CTC grade 2 rash.12 napos erlotinib kezelés után kialakuló bőrküetés.



3. kép EGFR 19 mutáns beteg erlotinib kezelése során kialakult CTC grade 3 rash. A bőrkiütés lokális clindamycin kezelés+oralis doxycyclin adására az erlotinib időleges elhagyását követően 10 nap alatt gyógyult. A kezelést 100 mg-ra redukált erlotinibbel folytattuk.

Kazuisztikai megfigyelések vannak arról, hogy a korábban besugárzott bőrfelületet megkíméli a bőrelváltozás. Ezt illusztrálja egyik betegünk kórtörténete is, akinél a pneumonectomia utáni bal oldali mellkasi besugárzási mezőnek megfelelően nem jelentkezett bőrtünet az erlotinib kezelés során (4. kép).





4. kép Testszerte jelentkező Grade 2,3 súlyosságú rash, mely a korábbi mellkasi besugárzási mezőt megkíméli.

A bőrtünet a gyógyszer elhagyását követően reverzibilis, átlag 7-14 nap alatt rendeződik.

A BR 21 vizsgálatban a betegek 6%-nál kellett rash miatt az erlotinib dózisát redukálni. A MOTIVATE vizsgálatban a rash miatti dózisredukció 11 % volt.



## A bőrtünetek kezelése

Fontos, hogy a gyógyszer felírásakor a betegeket tájékoztassuk a várható bőrjelenségekről. A beteg a kezelés első napjától használjon a fénynek kitett bőrterületekre fényvédőt (magas napvédő faktor 30-50 SPF). A bőrkiszáradás megelőzésére bőrpuhító testápolókat (4,5 % urea tartalmú krém) javasolunk. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy ne használjanak pultron át kapható akne ellenes szárító bőrkészítményeket.

Amennyiben a prevenciós intézkedések ellenére bőrelváltozás lép fel, ne állítsuk le automatikusan a kezelést, hanem a súlyossági fokozatnak megfelelő lokális vagy szisztémás kezelést válasszunk.

Bőrkiszáradás, viszketés esetén javasolható lokális kortikoszteroid, az ajánlásokban 1-2,5%-os hydrocortison kenőcs szerepel.

A hajas fejbőrön fellépő bőrelváltozás gyakorta éjszaka viszket, melynek kezelése céljából a TK gátló elhagyása vagy dózisredukció előtt fájdalomcsillapítással ill. antihisztaminokkal próbálkozhatunk.

Az orr körül kialakult maculo- papulosus elváltozások esetén a másodlagos fertőzés prevenciójára intranazális Bactroban napi egyszeri alkalmazása javasolható.

Másodlagosan fertőzött rash esetén (3. kép) a helyileg alkalmazott antibiotikumok közül a clindamycin oldattal van a legtöbb tapasztalat. Szisztémás szerként rövid ideig orális antibiotikum, elsősorban tetracyclin (napi 2x 100 mg) vagy clindamycin adható. Staphylococcus aureus fertőzés vagy impetigó esetén lokális Bactroban kenőcs alkalmazása javasolt. Amennyiben a kezelés eredménytelen, antibiotikum rezisztencia feltételezhető, ilyenkor tenyésztés elvégzése szükséges és a baktérium rezisztencia eredménye alapján célzott antibiotikum kezelés adandó.

Azokban az esetekben, ahol a CTC grade 3 bőrelváltozás a fenti kezelésekre nem javul, dózisredukcióra kerülhet sor. Az erlotinib dózisa a kezdő 150 mg-ról 100 mg-ra csökkenthető. Magyarországon nem forgalmazott az 50 mg-os dózis, de klinikai vizsgálatokban alkalmazták 2. dózisredukciós lépcsőként. Az afatinib esetében 40 mg, 30mg és 20 mg-os dóziscsökkentés lehetséges, míg a gefitinib csak egy, 250 mg-os dózisban került forgalomba. A három törzskönyvezett EGFR TKI bőrmellékhatásában a klinikai vizsgálatokban és a mindennapi gyakorlatban is vannak különbségek. Az afatinibnél gyakrabban fordulnak elő a CTC grade 3, 4-es fokozatú súlyosabb bőr melléktünetek, ami szükségessé teszi a dózisredukciót.

#### 4.1.3. Hasmenés

Az EGFR TK gátló kezelések mellett a második leggyakoribb mellékhatás a hasmenés. A HER1/EGFR gátlók okozta diarrhoea súlyosságát szintén az NCI CTC alapján állapítjuk meg (5. táblázat).

5. táblázat HER1/EGFR gátlók által okozott hasmenés NCI-CTC szerinti súlyossági fokozatai

| Grade 0 | Grade 1                | Grade 2                                           | Grade 3                                                                        | Grade 4                                                 |
|---------|------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Nincs   | <4 híg széklet naponta | 4-6 híg széklet naponta vagy nocturnalis hasmenés | 7 széklet naponta, vagy inkontinencia vagy parenterális folyadék pótlás igénye | Intenzív ellátást igényel vagy hemodinamikai kollapszus |

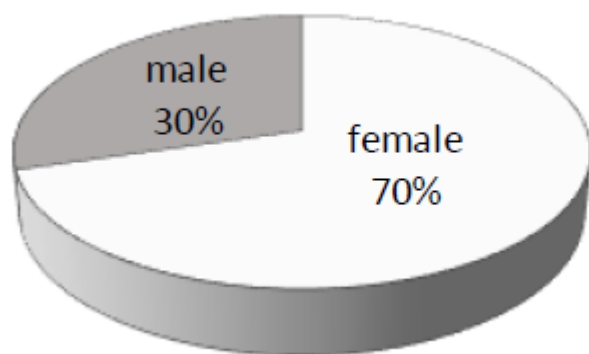
Átlagosan a gyógyszer elkezdését követő 12. napon jelentkezik, általában átmeneti és spontán szűnik. A BR 21 vizsgálatban hasmenés miatt csak a betegek 1%-a igényelt dózisredukciót. A hazai MOTIVATE vizsgálatban az orvosok hasmenés miatt 4,3% ban csökkentették az erlotinib dózisát.

A CTC grade 1, 2, 3 súlyosságú hasmenés esetén 4 mg loperamide javasolt a tünet fellépésekor, majd ezt követően 2 mg adandó minden további 2-4 órában, addig, amíg a betegnek legalább 12 órán át szünetel a hasmenése. Fontos a beteg megfelelő hidrálása, CTC grade 3,4 súlyosságú hasmenés esetén már parenterális folyadékpótlásra van szükség.

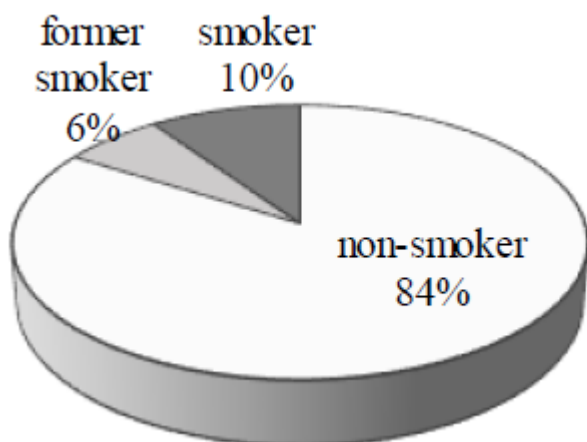
#### 4.2. EGFR klasszikus mutációk előfordulása klinikai gyakorlatunkban.

##### EGFR TKI-k hatékonysága EGFR aktiváló mutáció pozitív tüdő adenokarcinomás esetekben

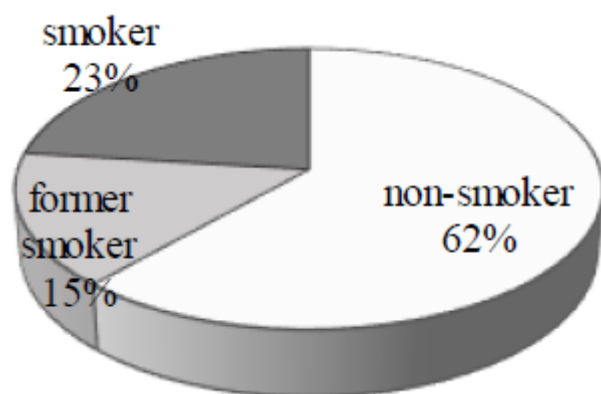
A 44 EGFR mutáció pozitív tüdő adenokarcinomás betegünk átlagéletkora  $69.6 \pm 1.6$  (40-89) év volt. A nő/férfi arány 31/13 (9.ábra). A férfiak szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint a nők:  $62.9 \pm 2.4$  versus  $72.1 \pm 2.0$  év ( $p=0.008$ ). A betegek 77.2 %-a soha nem dohányzott, 4 beteg korábbi dohányos volt, 6 beteg a diagnózis idején is dohányos volt (10.-11. ábra).



9. ábra EGFR klasszikus mutációval rendelkező tüdő adenokarcinomás betegek nemi megoszlása (N=44)

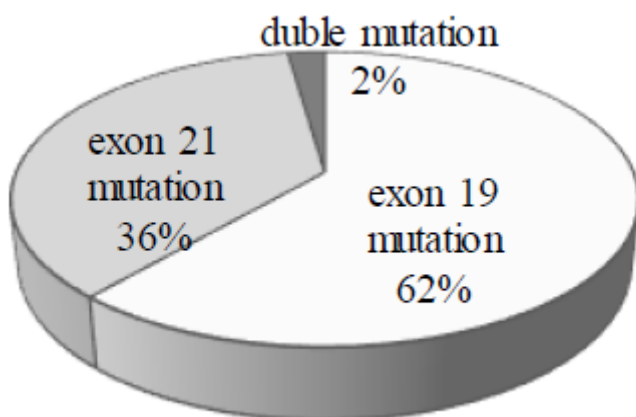


10. ábra EGFR klasszikus mutációval bíró nőbetegek dohányzási szokásai (N=31)



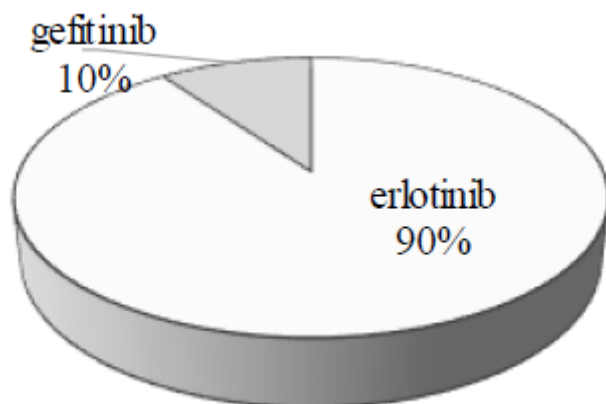
11. ábra EGFR klasszikus mutáns férfi betegek dohányzási szokásai (N=13)

Az EGFR mutációkat illetően a 19-es exon delécióját a betegek 61.4%-ában detektáltuk, a 21-es exon L858R pont mutációja 34.1%-ban fordult elő. Egy esetben szimultán mind a 19-es, mind a 21-es exon mutációja kimutatható volt. Egy betegnél a 21-es exon egy ritka mutációját találtuk (12.ábra).

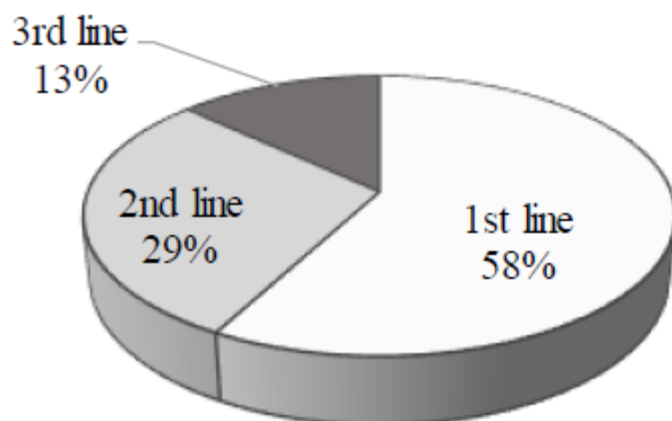


12. ábra Az EGFR klasszikus mutációk megoszlása betegeinknél (N=44)

A megfigyelési periódus végéig 38 beteg részesült EGFR-TKI kezelésben; 29 beteg erlotinibet, 9 beteg gefitinibet kapott (13. ábra). Egy beteg, aki 20 hónap erlotinib kezelés után progrediált, klinikai vizsgálat keretében afatinib kezelésben is részesült. A TKI kezelést első, másod és harmadik vonalban 22, 11 és 5 beteg esetében kezdtük el (14. ábra).

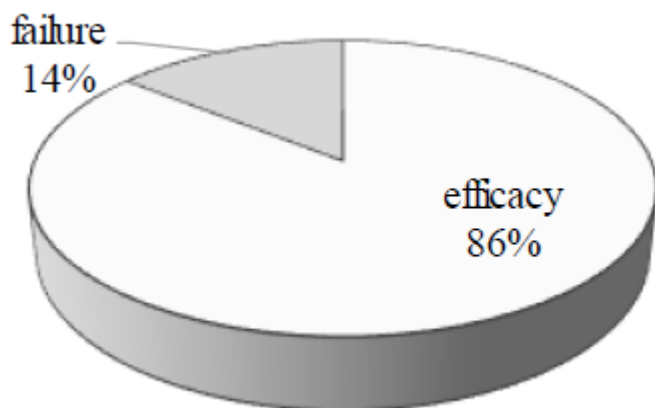


13. ábra EGFR klasszikus mutációval rendelkező betegeink EGFR-TKI kezelése (N=38)



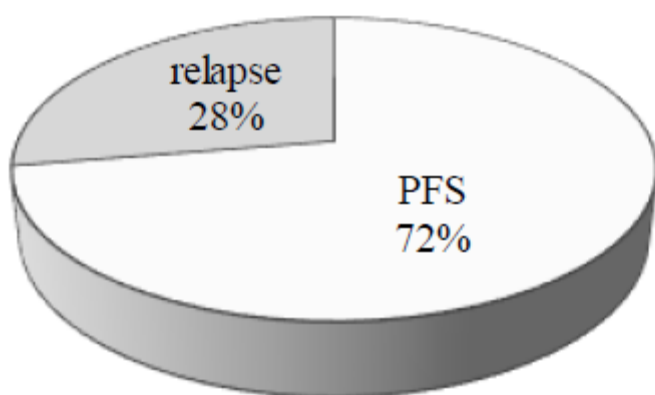
14. ábra Klasszikus EGFR mutáns betegeink TKI kezelésének megoszlása terápiás vonal szerint (N=38)

A TKI hatékonyságát első alkalommal két hónapos gyógyszeresedés után értékeltük ki, amit 35 esetben tudunk megtenni, mert 3 beteg még az első két hónap során elhunyt. Primer gyógyszer rezisztenciának tekintettük, ha már a második hónap végén progrediált a beteg; ez öt betegünkönél következett be (14.3%). A TKI kezelés kedvező hatása 30 esetben volt kimutatható, a betegség kontroll arány (DCR) 85.7% volt (15.ábra).



15. ábra Klasszikus EGFR mutáns betegeink EGFR TKI kezelésre adott terápiás válasza (N=35)

Egy beteg teljes remisszióval válaszolt; részleges válasz és stabil állapot 16 és 13 esetben volt kimutatható. Az életkor, a nem, a mutáció típusa, a dohányzási szokás és a TKI kezelés gyógyszerét tekintve nem volt eltérés a CR-t és PR-t mutató és a stabil állapotú betegek között. A 35 beteg progressziómentes túlélése (PFS) 12.4+2.1 hónap volt, a leghosszabb PFS 54 hónap volt, ez a betegünk még mindig részesül a TKI kezelésben. Az adatbázis zárásakor 6 beteg 6 hónapnál rövidebb ideig kapott TKI kezelést, 21 beteg PFS értéke haladta meg a 6 hónapot (72.4%) 22-ből 11 beteg élt progresszió nélkül 12 hónapon túl (50%).



16. ábra EGFR klasszikus mutáns betegeink EGFR TKI kezelésre adott 6 hónapos PFS-e (N=29)

A hat hónapot meghaladó PFS a nem dohányzók esetében szignifikánsan gyakoribb volt, mint a dohányzók és a korábban dohányzók között ( $p=0.005$ ); az életkor, a nem és a mutáció típusa nem befolyásolta a TKI szer hatékonyságát és a PFS időtartamát. A gefitinib a 12 hónap időtartamú PFS tekintetében hatékonyabb volt ( $p=0.045$ ). A kis esetszám korlátozza a megfigyelés általános érvényességét. A terápiás válasz független meghatározóit regressziós modellben értékeltük. Az analízis része volt az életkor, a nem, a mutáció típusa, a dohányzási szokás, a TKI terápia szekvenciája és a TKI típusa. A TKI kezelés szekvenciája a terápiás válasz független determinánsa volt ( $p=0.046$ ); a DCR magasabb volt, ha a beteg első vonalban kapta a TKI-t (94.7%), mint a második vagy harmadik vonalban (81.8 és 60.0%). A dohányzás és a korábbi dohányzás káros hatása a 12 hónapos PFS-nél igazolódott. A gefitinib kezelés a 12 hónapos PFS független faktorának bizonyult.

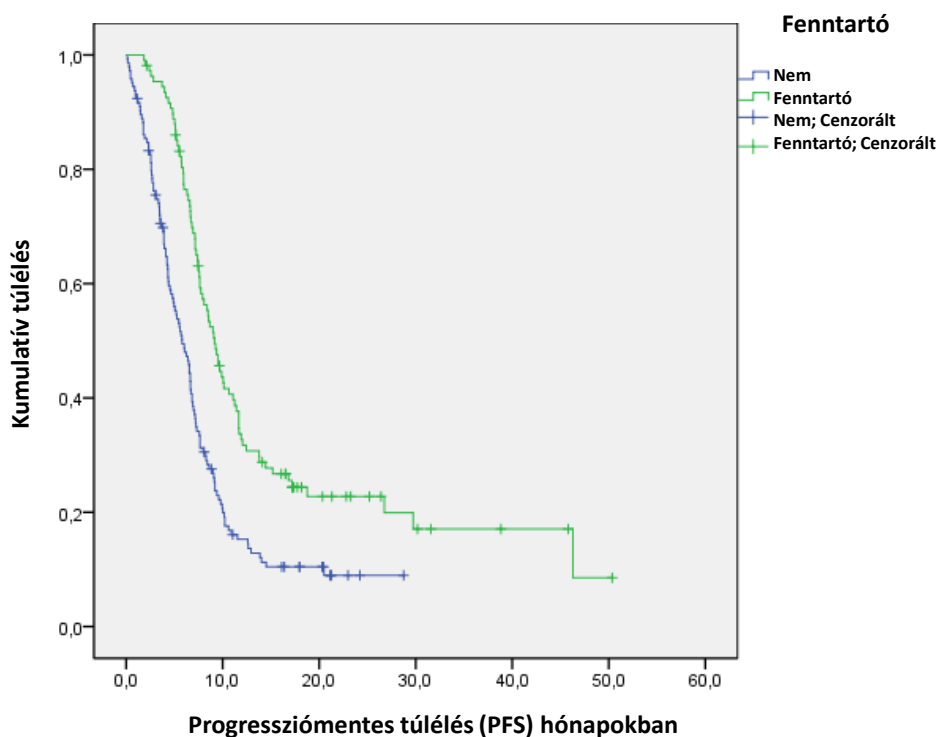
6. táblázat A terápiás válasz független meghatározói EGFR mutációt hordozó tüdő adenokarcinómában -bináris lineáris logisztikus regressziós model

|                       | Változók                                                                                        | Független determinánsok        | p érték            | Cox & Snell $R^2$ | Nagelkerke $R^2$ |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| <b>DCR</b>            | életkor<br>nem<br>nem dohányos<br>EGFR mutáció típusa<br>TKI terápia szekvenciája<br>TKI típusa | TKI terápia<br>szekvenciája    | 0.045              | <b>0.100</b>      | <b>0.179</b>     |
| <b>12-hónapos PFS</b> | életkor<br>nem<br>nem dohányos<br>EGFR mutáció típusa<br>TKI terápia szekvenciája<br>TKI típusa | nem dohányos<br><br>TKI típusa | 0.052<br><br>0.014 | <b>0.359</b>      | <b>0.478</b>     |

### 4.3. AVALANCHE prospektív multicentrikus vizsgálat

A vizsgálatba 283 III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás beteg került bevonásra. Bazális jellemzők: átlagos életkor 58.2 (18-78) év, férfi 55.5%, III/B stádium 18.4%, IV. stádium: 79.9%, adenokarcinoma/egyéb: 95.8/4.2%, ECOG performance statusza: 0:30.8%, I:59.7%, II:2.6%, III:1.4%. Centrális lokalizációjú volt a tumor 21.6%-ban. Cisplatin/carboplatin alapú terápia megoszlása 53.8/46.2% volt. A betegek 43%-a részesült fenntartó bevacizumab kezelésben, a fenntartó mono bevacizumab ciklusok medián száma 6 volt. A medián PFS 7.2 hónap, a teljes kohorszra vonatkozó OS 15.2 hónap volt. Azoknál, akik fenntartó bevacizumab kezelésben is részesültek, a PFS és az OS is hosszabb volt. A median PFS 9.1 vs 5.8 hónap (17. ábra).

|                    | Fenntartó Avastin nélkül | Fenntartó Avastinnal |
|--------------------|--------------------------|----------------------|
| Median PFS (hónap) | 5,8                      | 9,1                  |
| Log Rank p érték   | <0,001                   |                      |

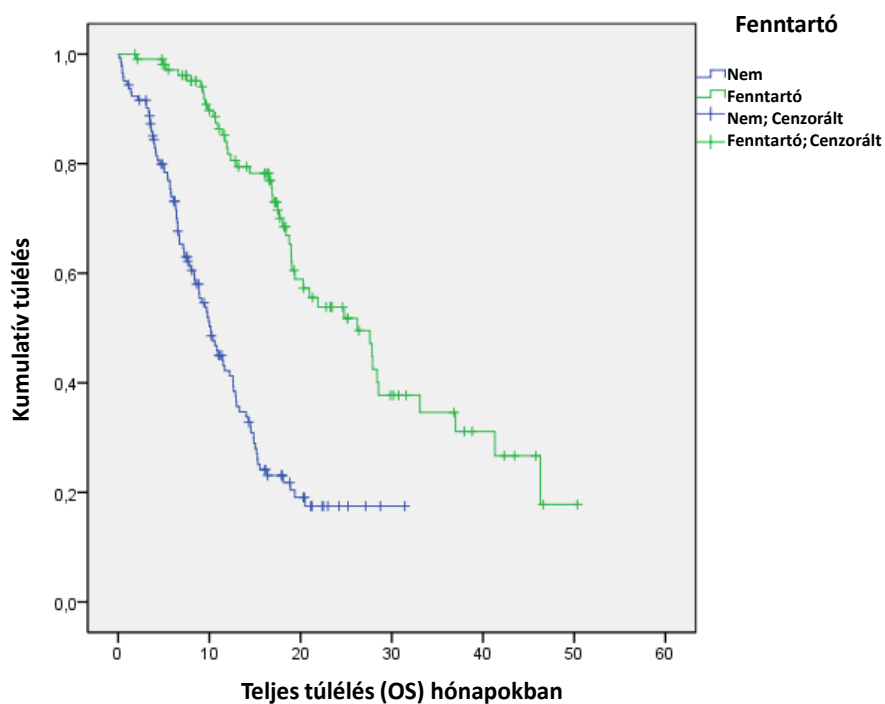


17. ábra A csak indukciós kezelést kapó és fenntartó Avastin kezelést is kapó tüdő adenokarcinómás betegeink progressziómentes túlélése



A medián OS 26,2 vs 10,2 hónap a fenntartó Avastin kezelést kapó betegek javára. (18. ábra).

|                   | Fenntartó Avastin nélkül | Fenntartó Avastinnal |
|-------------------|--------------------------|----------------------|
| Median OS (hónap) | 10,2                     | 26,2                 |
| Log Rank p érték  | <0,0001                  |                      |



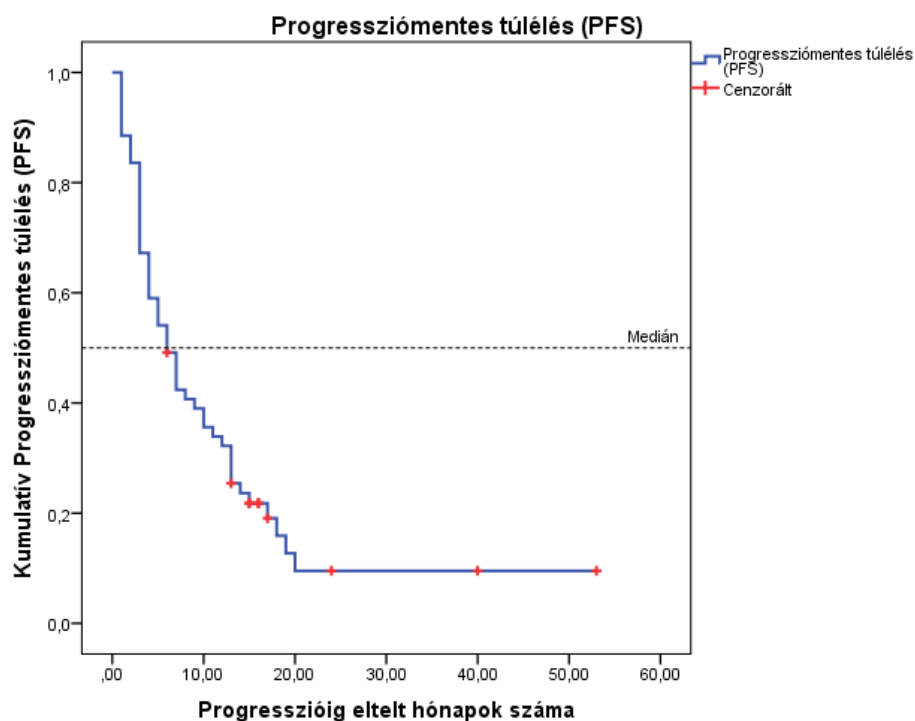
18. ábra A csak indukciós fázisban kezelt és fenntartó Avastin kezelést is kapó betegek teljes túlélése

A vizsgálatban résztvevő betegek legjobb tumor válasza: CR/PR/SD/PD: 1.5/29.9/26.9/9.1% volt.

#### 4.4. Platina kettős/bevacizumab elsővonalban III.B/IV. stádiumú adenokarcinómás betegeknél

A retrospektív vizsgálatban a becült átlagos PFS 11,807 hónap, a becült medián PFS pedig 6 hónap volt (19. ábra).

| Átlag   |               |                             |              | Medián  |               |                             |              |
|---------|---------------|-----------------------------|--------------|---------|---------------|-----------------------------|--------------|
| Becslés | Standard hiba | 95% konfidencia intervallum |              | Becslés | Standard hiba | 95% konfidencia intervallum |              |
|         |               | Alsó küszöb                 | Felső küszöb |         |               | Alsó küszöb                 | Felső küszöb |
| 11,807  | 2,106         | 7,679                       | 15,934       | 6,000   | 1,155         | 3,735                       | 8,265        |

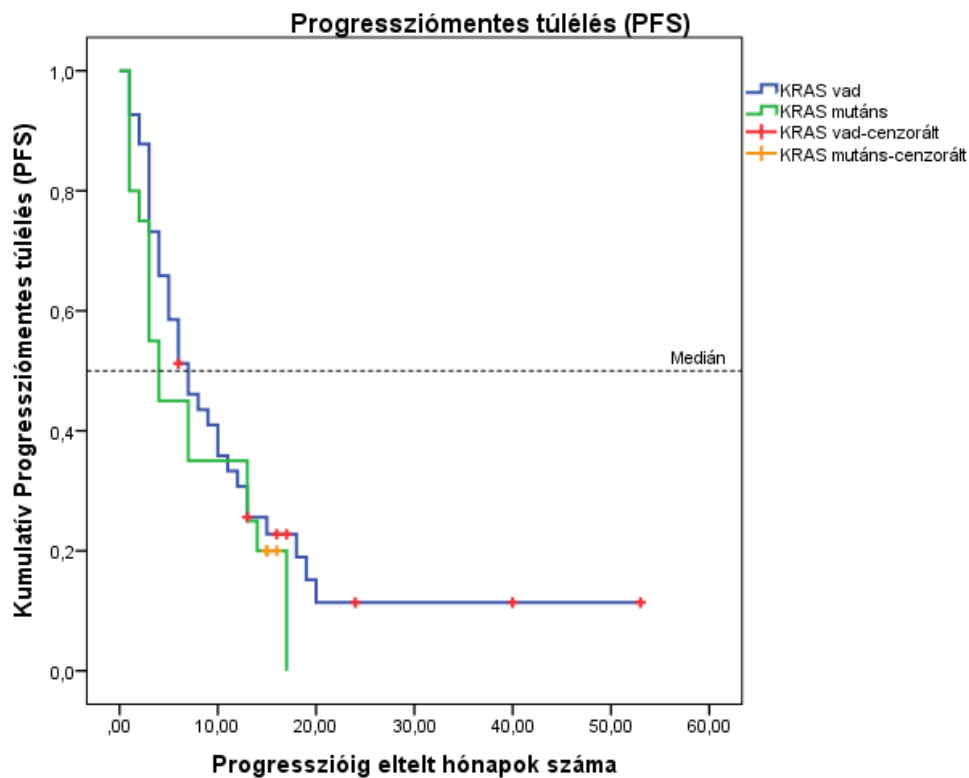


19. ábra Platina kettős bevecizumab kombinációt kapó tüdő adenokarcinómás betegeink progressziómentes túlélése a teljes vizsgált populációban (N=69)

A túlélési adatokat külön elemeztük a KRAS mutáció statusz ismeretében. A becült átlagos PFS 12,8 hónap volt a KRAS vad és 7,4 hónap a KRAS mutáns csoportban. A becült medián PFS 7

hónap volt a KRAS vad és 4 hónap a KRAS mutáns csoportban. A két csoport esetén megfigyelt PFS nem tér el egymástól statisztikailag szignifikánsan (20. ábra).

| KRAS statusz | Átlag   |               |                             |              | Medián  |               |                             |              |
|--------------|---------|---------------|-----------------------------|--------------|---------|---------------|-----------------------------|--------------|
|              | Becslés | Standard hiba | 95% konfidencia intervallum |              | Becslés | Standard hiba | 95% konfidencia intervallum |              |
|              |         |               | Alsó küszöb                 | Felső küszöb |         |               | Alsó küszöb                 | Felső küszöb |
| KRAS vad     | 12,890  | 2,600         | 7,794                       | 17,987       | 7,000   | 1,564         | 3,934                       | 10,066       |
| KRAS mutáns  | 7,400   | 1,429         | 4,599                       | 10,201       | 4,000   | 1,112         | 1,820                       | 6,180        |
| Összesen     | 11,807  | 2,106         | 7,679                       | 15,934       | 6,000   | 1,155         | 3,735                       | 8,265        |

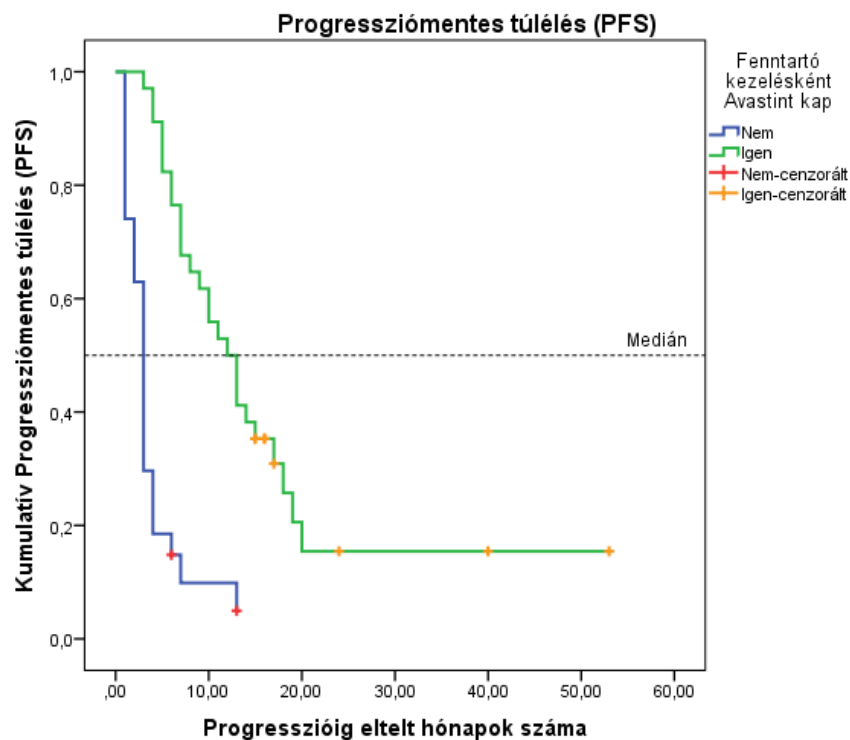


20. ábra Platina kettős bevacizumab kombinációt kapó tüdő adenokarcinómás betegek progressziómentes túlélése a KRAS mutáció státusz szerint (N=69).

A becsült átlagos PFS 3,778 hónap volt azok esetén, akik nem kaptak Avastint fenntartó kezelésként és 17,368 hónap olyan betegek esetén, akik Avastint kaptak fenntartó kezelésként. A becsült medián PFS 3,0 hónap volt azoknál a betegeknél, akik nem kaptak Avastint fenntartó

kezelésként és 12,0 hónap olyan betegek esetén, akik Avastint kaptak fenntartó kezelésként. A két csoport esetén megfigyelt PFS szignifikánsan eltér egymástól (21. ábra).

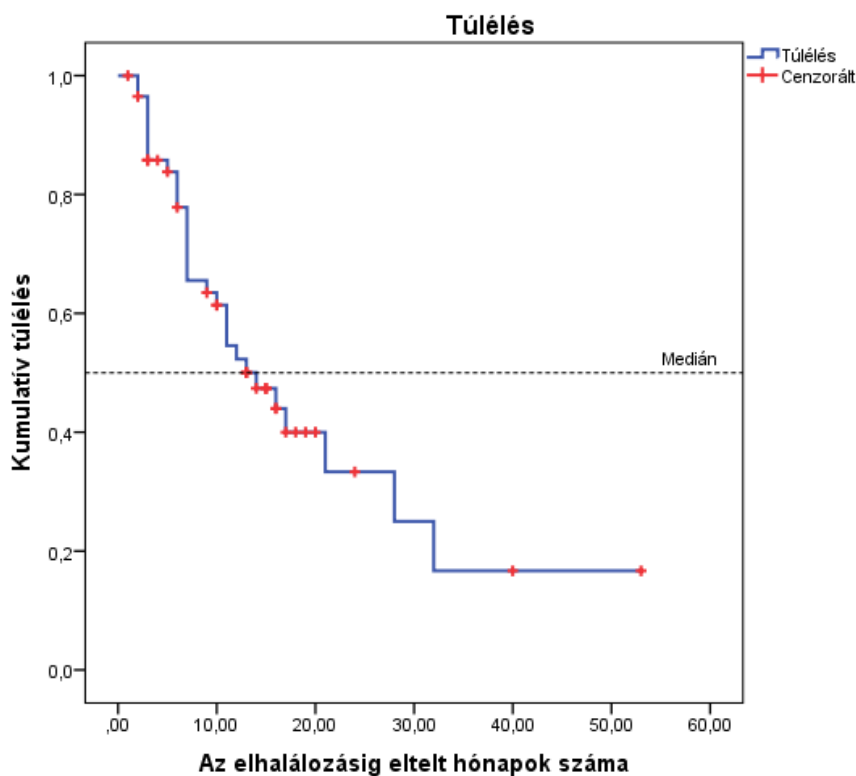
| Fenntartó<br>kezelésként<br>Avastint kap | Átlag   |                  |                                |              | Medián  |                  |                                |              |
|------------------------------------------|---------|------------------|--------------------------------|--------------|---------|------------------|--------------------------------|--------------|
|                                          | Becslés | Standard<br>hiba | 95% konfidencia<br>intervallum |              | Becslés | Standard<br>hiba | 95% konfidencia<br>intervallum |              |
|                                          |         |                  | Alsó küszöb                    | Felső küszöb |         |                  | Alsó küszöb                    | Felső küszöb |
| Nem                                      | 3,778   | 0,682            | 2,441                          | 5,114        | 3,000   | 0,264            | 2,483                          | 3,517        |
| Igen                                     | 17,368  | 3,114            | 11,264                         | 23,472       | 12,000  | 1,749            | 8,571                          | 15,429       |
| Összesen                                 | 11,807  | 2,106            | 7,679                          | 15,934       | 6,000   | 1,155            | 3,735                          | 8,265        |



21. ábra Platina kettős bevacizumab kombináció után fenntartó bevazizumab kezelést is kapó tüdő adenokarcinómás betegek progressziómentes túlélése fenntartó bevazizumab kezelés szerint (N=69).

Vizsgáltuk betegeinknél a teljes túlélést is. A becsült átlagos túlélés 20,245 hónap, a becsült medián túlélés pedig 14 hónap volt (22. ábra).

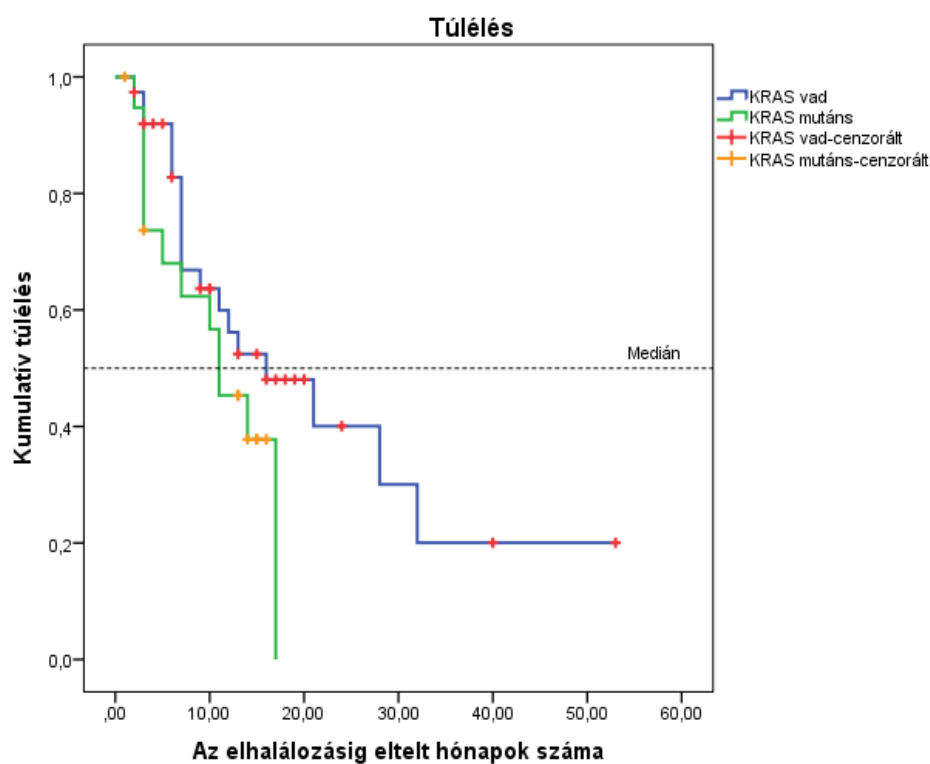
| Átlag   |               |                             |              | Medián  |               |                             |              |
|---------|---------------|-----------------------------|--------------|---------|---------------|-----------------------------|--------------|
| Becslés | Standard hiba | 95% konfidencia intervallum |              | Becslés | Standard hiba | 95% konfidencia intervallum |              |
|         |               | Alsó küszöb                 | Felső küszöb |         |               | Alsó küszöb                 | Felső küszöb |
| 20,245  | 3,223         | 13,929                      | 26,561       | 14,000  | 2,520         | 9,061                       | 18,939       |



22. ábra Platina kettős bevecizumab kombinációt kapó tüdő adenokarcinómás betegeink median túlélése a teljes vizsgált populációban (N=69)

A becsült átlagos túlélés 22,5 hónap volt a KRAS vad és 10,7 hónap a KRAS mutáns csoportban. A becsült medián túlélés 16 hónap volt a KRAS vad és 11 hónap a KRAS mutáns csoportban. A két csoport esetén megfigyelt PFS nem tér el egymástól statisztikailag szignifikánsan (23. ábra).

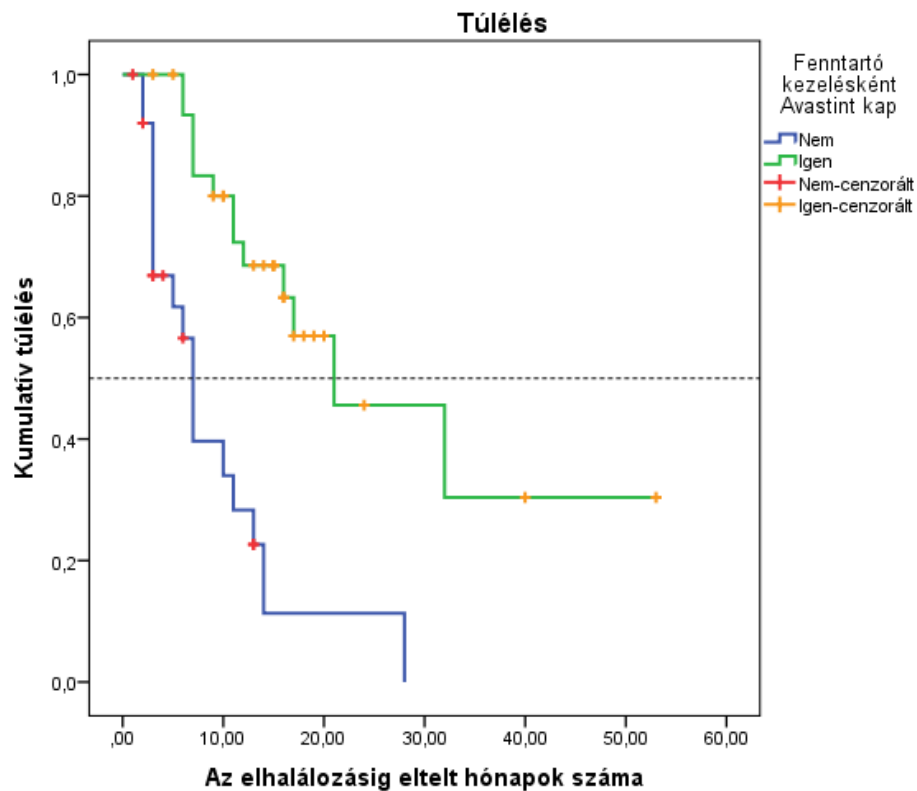
| KRAS<br>mutáció | Átlag   |                    |                                |              | Medián  |                  |                                |              |
|-----------------|---------|--------------------|--------------------------------|--------------|---------|------------------|--------------------------------|--------------|
|                 | Becslés | Standard<br>d hiba | 95% konfidencia<br>intervallum |              | Becslés | Standard<br>hiba | 95% konfidencia<br>intervallum |              |
|                 |         |                    | Alsó küszöb                    | Felső küszöb |         |                  | Alsó küszöb                    | Felső küszöb |
| KRAS vad        | 22,517  | 3,915              | 14,843                         | 30,192       | 16,000  | 5,213            | 5,782                          | 26,218       |
| KRAS<br>mutáns  | 10,713  | 1,440              | 7,890                          | 13,535       | 11,000  | 2,483            | 6,134                          | 15,866       |
| Összesen        | 20,245  | 3,223              | 13,929                         | 26,561       | 14,000  | 2,520            | 9,061                          | 18,939       |



23. ábra Platina kettős bevacicizumab kombinációt kapó adenokarcinómás betegek átlagos túlélése a KRAS mutáció státusz szerint (N=69)

A becsült átlagos túlélés 9,3 hónap volt azok esetén, akik nem kaptak Avastint fenntartó kezelésként és 27,9 hónap azok esetén, akik Avastint kaptak fenntartó kezelésként. A becsült medián túlélés 7,0 hónap volt azok esetén, akik nem kaptak Avastint fenntartó kezelésként és 21,0 hónap azok esetén, akik Avastint kaptak fenntartó kezelésként. A két csoport esetén megfigyelt túlélési idő szignifikánsan eltér egymástól (24. ábra).

| Fenntartó<br>kezelésként<br>Avastint<br>kap | Átlag   |                  |                                |              | Medián  |                  |                                |              |
|---------------------------------------------|---------|------------------|--------------------------------|--------------|---------|------------------|--------------------------------|--------------|
|                                             | Becslés | Standard<br>hiba | 95% konfidencia<br>intervallum |              | Becslés | Standard<br>hiba | 95% konfidencia<br>intervallum |              |
|                                             |         |                  | Alsó küszöb                    | Felső küszöb |         |                  | Alsó küszöb                    | Felső küszöb |
| Nem                                         | 9,348   | 1,966            | 5,496                          | 13,201       | 7,000   | 0,649            | 5,728                          | 8,272        |
| Igen                                        | 27,972  | 4,772            | 18,619                         | 37,324       | 21,000  | 7,443            | 6,411                          | 35,589       |
| Összesen                                    | 20,245  | 3,223            | 13,929                         | 26,561       | 14,000  | 2,520            | 9,061                          | 18,939       |



24. ábra Platina kettős bevacizumab kombináció után fenntartó bevazizumab kezelést is kapó tüdő adenokarcinómás betegek átlagos túlélése a fenntartó bevazizumab kezelés szerint (N=69).

## 5. Megbeszélés

A BR 21-es vizsgálat (Shepherd FA. és mtsai, 2005.) nem szelektált beteganyagon igazolta az erlotinib hatékonyságát a placebohoz képest másod és harmad vonalbeli kezelésben.

A SATURN vizsgálat szintén placebo kontrolláltan (Capuzzo és mtsai, 2010) az erlotinib fenntartó kezelés hatékonyságát igazolta elsővonalbeli platina bázisú kezelésre nem progrediáló nem kissejtes tüdőrákos populációban.

A két vizsgálat EGFR vad típusú betegeinek utólagos alcsoport analízise PFS és OS tekintetében az erlotinib hatékonyságát igazolta a placebohoz képest. (Osarogiagbon RU. és mtsai, 2013). A MOTIVATE Magyarországon folytatott multicentrikus vizsgálat eredményei megerősítik a rutin hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott erlotinib kezelés hatékonyságát másod és harmad vonalban KRAS vad típusú betegeknél.

A leghosszabb túlélést (20,5 hónap) az ECOG PS 0-1 betegek másodvonalbeli erlotinib kezelése mellett észleltük. Ez is amellett szól, hogy mennyire fontos a betegek performance statusának objektív megítélése az onkoteam döntések megszületésekor.

Figyelemreméltó, hogy a magas túlélési eredményeket viszonylag alacsonyabb remissziós rátával, ugyanakkor csaknem 50%-os stabil betegség kontrollal lehetett elérni. Ez alátámasztja azt a tényt, hogy az EGFR vad típusú daganatok esetében a tumorgenezis hátterében a daganatsejtek fokozott osztódási képessége áll és ezt a mechanizmust fékezi az erlotinib, ami a betegség stabilizálódását eredményezi. A 100 utólagosan EGFR (18-21 exon) mutációra is elemzett beteg túlélési adataiból látható, hogy a klasszikus 19,21-es mutáns betegek PFS és OS értéke is lényegesen hosszabb volt, mint a ritka mutánsok esetében. A ritka mutációkra vonatkozóan kicsi a betegszám ahhoz, hogy ez a terápiás döntéshozatalban szerepet játszon. A mellékhatások miatti dózisredukcióra a betegek 20%-nál volt szükség. Fontos a mellékhatások proaktív menedzselése, a magas SPF krémek alkalmazása a terápia elkezdésétől javasolt. Az EGFR TK gátló kezeléseknél fontos a beteg előzetes tájékoztatása a mellékhatásokról. A mellékhatások (elsősorban a rash) kezelésében a kezelőorvosoknak jelentős szerepük van. A bőrtüneteket a súlyossági fokozatnak megfelelően kell ellátni. Gyakran előfordul, hogy a tüdőrákos betegek a kezelése alatt sem tudják felfüggeszteni a dohányzást. A dohányzás jelentős erlotinib plazmakoncentráció csökkentést okoz, mely akár 90%-os mértékű is lehet, ezért a betegek tájékoztatásakor hangsúlyozni kell a dohányzás elhagyásának fontosságát.



Az elmúlt hat évben elérhetővé vált számunkra az EGFR mutáció analízis, mellyel a vizsgált időszakban a klasszikus driver EGFR mutációkat tudtuk vizsgálni. 446 tüdő adenokarcinoma szűrő vizsgálatával 44 EGFR mutáció pozitív (19-es deléció és 21-es pontmutáns) esetet találtunk. Ez a 9.86%-os EGFR pozitivitási arány kevesebb annál, mint amit korábban a kaukázusi populációban közöltek (Rosell R. és mtsai, 2009; D'Angelo SPI. és mtsai, 2011). A CEETAC klinikai vizsgálatban 92 további beteget szűrtünk EGFR mutációra, 7 pozitív esetet találtunk (7.6%), ami az EGFR mutációnak a mi betegeink között észlelt alacsonyabb előfordulását támasztotta alá (nem közölt adat). Ebben a klinikai vizsgálatban az EGFR meghatározás központilag történt a SOTE II. Patológiai Intézetében, ahol a gyakori 19 és 21 mutációkon túl a ritka mutációkat is vizsgálták.

Lohinai és mtsai a ritka és klasszikus EGFR mutációk epidemiológiáját és klinikai jelentőségét tanulmányozták az eddig vizsgált legnagyobb kaukázusi populáción, 814 tüdő adenocarcinómában szenvedő magyar beteg bevonásával (Lohinai Z. és mtsai, 2013). Több hazai onkológiai centrumból származó mintát dolgoztak fel. Közleményükben rámutattak arra, hogy ismertek ritka mutációk is, amelyek közül például a G719x és L861Q a TKI terápia szempontjából a szenzitizáló csoportba sorolhatók és ezen mutációt hordozó betegek esetében is terápiás hatás várható. A vizsgált betegcsoportban 5% volt a klasszikus, 6% a ritka mutációk aránya. A klasszikus mutációk – korábbi ismereteinknek megfelelően – a nem-dohányzó státusszal ( $p < 0,0001$ ), míg a ritka mutációk a vizsgálat alapján a dohányzással mutattak összefüggést ( $p = 0,0062$ ). A klasszikus mutációt hordozó betegek teljes túlélése – szemben a ritka mutánsokkal – szignifikánsan hosszabb volt ( $p = 0,009$ ). A klasszikus mutáns csoportban a terápiás válasz is szignifikánsan jobbnak bizonyult (71% versus 37%;  $p = 0,039$ ). A szerzők a klasszikus mutánsokat a ritka szenzitizáló mutánsokkal együtt vizsgálva szintén szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést találtak a TKI terápia alkalmazása során (a többi ritka mutánséhoz képest (12 versus 6,2 hónap;  $p = 0,048$ ).

A saját feldolgozásban a mutációk megoszlása a közölt adatokhoz hasonlóan bizonyult, a 19-es exon deléciója volt a leggyakoribb, melyet a 21-es exon L858R pont mutációja követett. 2016-tól a PTE Patológiai Intézetében is az exon 18-21 vizsgálata bevezetésre került, így lehetővé válik majd a terápia szempontjából releváns génszakasz vizsgálatával a ritka mutációk felfedezése is. Ezzel újabb betegcsoport juthat terápiás előnyhöz a TKI kezelés kapcsán.

Az NSCLC-ben szenvedő betegeink közül csak az adenokarcinómás esetek adatait elemeztük, mivel sajnálatos módon a magyar egészségügyi biztosító csak ezeknek a betegeknek támogatja a

TKI kezelését. A központunkban szereplő kis esetszám ellenére az eredményeink a nemzetközi tanulmányokkal megegyezők (Mok TS. és mtsai, 2009; Rosell R. és mtsai, 2014; Zhou C. és mtsai, 2011; Sequist LV. és mtsai, 2013; Wu YL. és mtsai, 2014; Fukuoka M. és mtsai, 2011; Han, JY. és mtsai, 2012; Jänne PA. és mtsai, 2012), a randomizált III. fázisú tanulmányokban a TKI kezelés a soha nem dohányzó EGFR mutációval járó adenokarcinómás esetekben járt a legnagyobb előnnyel. A mi vizsgálatunkban sem volt egyetlen, a diagnózis idején még dohányzó betegnél 6 hónapot meghaladó a PFS. Hat és 12 hónapot meghaladó PFS a betegek 72.4 és 50%-ában volt, ami független volt az életkortól, a nemtől, és a mutáció típusától. Fontos megjegyezni, hogy a betegek között a férfi nem nem járt hátránnyal.

A kezelés során fellépő másodlagos rezisztencia mellett számolni kell a TKI elleni elsődleges/intrinsic rezisztenciával, ami az EGFR mutáció pozitív NSCLC betegek között 4-10%-os gyakorisággal fordul elő (Gainor JF. és mtsai, 2013). Az elsődleges rezisztencia definíciója szerzőnként változik, ami a TKI terápiára adott legjobb válasz tekintetében remisszióval nem járó progresszív betegségként vagy stabil betegségként értelmezendő (Cortot AB. és mtsai, 2014). Tanulmányunkban az első definíció szerint a betegek 14.3%-a nem reagált a TKI terápiára. Az elsődleges rezisztencia pontos mechanizmusa azonban még mindig nem tisztázódott. Lehet, hogy az EGFR 20-as exon inzerciója okozza, lehet hogy a KRAS mutációja, a PTEN elvesztése, a BRAF mutációja, a MAPK, ABCG2, IFGR1, BCL-2 és az angiogenezis mediátorainak megnövekedett fehérje szintjei tehetők felelőssé (Wang SE. és mtsai, 2006; Jackmann DM. és mtsai, 2009; Ellis LM. és mtsai, 2009). A gazdaszervezet (dohányzás, BIM expresszió) és a tumor függő tényezők (EGFR mutáció, az EGFR jelátviteli út mutációi) szintén felelhetnek a rezisztencia kialakulásáért (Cortot AB. és mtsai, 2014). Mások eltérő primer rezisztencia mechanizmust különítenek el adenokarcinómában az EGFR vad típusa (más útvonalak felelnek a tumor fejlődésért és növekedésért: ROS1, RET, BAF) és az EGFR mutált (kompenzációs útvonalak) esetekben. (Spaans JN. és mtsai, 2014). Carretera és mtsai szerint három primer EGFR TKI rezisztencia mechanizmus létezik: KRAS mutáció, a PTEN elvesztése és az EGFR konkurrens T790 mutációja (Carrera S. és mtsai, 2014). Mások kimutatták az ErbB család amplifikációját a biased KRAS és PTEN mellett, mint további járulékos tényezőit a primer rezisztenciának (Yang SH. 2013). Betegeinknél egyik tényezőt sem vizsgáltuk, mindenesetre érdemes megemlíteni, hogy a terápiás válasz jobb volt akkor, ha a TKI kezelést első vonalban alkalmaztuk; a primer rezisztencia gyakoribb volt megelőző kemoterápiát követően.

A másodlagos vagy szerzett rezisztencia fogalmát Jackson és mtsai definiálták (Jackman DM. és mtsai, 2010). Ennek megfelelően a betegnél a következő kritériumok megléte szükséges: EGFR TKI kezelésben kellett részesülnie, a daganatnak aktiváló EGFR mutáció pozitívnak kell lennie (G719X, exon 19 deletion, L858R, L861Q) és/vagy a megelőző EGFR TKI kezelés klinikai előnye igazolható (parciális vagy komplett remisszió vagy >6 hónap PFS) és legalább a megelőző 30 napon belül EGFR TKI kezelésben részesülve a betegség szisztémás progressziója bizonyítható. A másodlagos rezisztenciáért két gyakori mutáció felelős: T790M mutáció és MET amplifikáció (Pao W. és mtsai, 2005; Yun CH. és mtsai, 2008; Engelman JA. és mtsai, 2007). Ismertek egyéb rezisztencia mutációk is: D761Y, T854A, L747S, EGFR amplifikáció és a PIK3CA mutációja (Balak MN. és mtsai, 2006; Bean J. és mtsai, 2008; Costa DB. és mtsai, 2007; Sequist LV. és mtsai, 2011).

Összefoglalva, egy magyar populációban a tüdő adenokarcinómában az EGFR mutáció gyakorisága 9.86%, alacsonyabb, mint azt korábban kaukázusi betegeknél közölték. A mutációk megoszlása az irodalmi adatokkal egyezett. Ezeknek a betegeknél az EGFR TKI kezelése biztató, mivel a betegek 85.7%-ában bizonyult előnyösnek. A legjobb terápiás választás az első vonalbeli kezelés, ez is aláhúzza azt, hogy az elsővonalbeli kezelés meghatározásánál mennyire fontos az EGFR státusz ismerete. A dohányzás csökkenti a kezelés hatékonyságát. Tanulmányunkban a férfi betegeknél hasonlóan kedvező hatású volt a TKI kezelés, mint a nők esetében. A gefitinib potenciális előnye az erlotinibbel szemben további vizsgálatokban nyerhet megerősítést.

Az afatinib az első generációs TKI-któl eltérően egy új, irreverzibilis ErbB blokkoló szer, mely szelektíven és potensen blokkolja az ErbB család receptoraiból jövő szignálokat (EGFR, HER2 /ErbB2/ és ErbB4) és transphosphorilálja az ErbB3-at. Az erlotinibtól és a gefitinibtől eltérően kovalensen kötődik az ErbB receptor hálózathoz és irreverzibilisen és teljesen meggátolja a jelátvitelt, ami tartós és széles spektrumú anti-mitogén aktivitást eredményez. Preklinikai vizsgálatokban az afatinib magas potenciált igazolt, az EGFR-re nézve az 50%-os inhibitoros koncentrációja 0.5 nmol/l volt. Ugyanez gefitinib esetében 0.1  $\mu$ mol/l, erlotinib esetében 2 nmol/l. Az afatinib ugyancsak nagyobb rákellenes hatást mutatott mind EGFR TKI-ra érzékeny, mind a gátlásra rezisztens NSCLC sejtvonalakon és xenograft modelleken (Li D. és mtsai, 2008).

Az afatinibet EGFR mutáns betegeken két nagy fázis III. vizsgálatban hasonlították össze a leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás kombinációkkal, a Lux Lung 3, 6 vizsgálatban. A MAGYAR ONKOLÓGIA 58. számában foglaltuk össze a két klinikai vizsgálat jelentőségét.

LUX-Lung 3 vizsgálat részben európai, de nagyrészt ázsiai EGFR mutánsokon vizsgálta elsővonalban összehasonlítva az afatinibet az eddig leghatékonyabbnak tartott kemoterápiás kombinációval, a pemetrexed-cisplatinnal. A LUX Lung 6 vizsgálat ázsiai EGFR mutáns populáción hasonlította össze az afatinibet a gemcitabine-cisplatin kombinációval. A HR-ben (hazard ratio=kockázati arány) megjelenő különbséget (a gemcitabine-cisplatin komparátor esetében 0.27, pemetrexed-cisplatinnal szemben 0.58) a pemetrexed/cisplatinnak a gemcitabine/cisplatinnál nagyobb hatékonysága magyarázza. Mindkét vizsgálat erejeként hangsúlyozzuk, hogy az EGFR mutációs vizsgálatok központi laboratóriumban történtek és a képalkotó vizsgálatok kiértékelése is központi és a vizsgálóktól független volt. A 2014-es ASCO-n mind a LUX-Lung 3, mind a LUX-Lung 6 vizsgálat OS (teljes túlélési) adatait közzétették (Yang J C-A et al. ASCO, 21014, abstract 8004). A LUX-Lung 3 vizsgálatban az OS 28.2 vs 28.2 hónap, a LUX-Lung 6 vizsgálatban OS: 23.1 vs 23.5 hónap, HR=0.93, p=0.6137 volt. Az EGFR TKI és a kemoterápiás csoportok között lényegében megegyező OS értékek a korábbi EGFR TKI-val történt vizsgálatokhoz hasonlóan közel egyenlők voltak, melyet a progrediáló betegek „cross over” kezelése magyaráz. Amikor azonban a szokványos EGFR mutációkra külön-külön vizsgálták az OS értékeket, akkor meglepő módon a DEL 19 alcsoportban az OS értékek a két vizsgálati csoportban jelentősen eltértek az afatinib javára (LUX-Lung 3: OS: 33.3 vs 21.1 hónap, HR:0.54, p=0.00125, LUX-Lung 6: OS: 31.4 vs 18.4 hónap, HR 0.64, p=0.0229). Ugyanakkor az L858R EGFR mutációt mutató csoportban nem volt különbség az OS-ben a két kar között. Ez az OS előny az első vonalbeli afatinib kezelés mellett szól az EGFR Del 19 mutációt hordozó betegek esetében.

Különösen kevés az evidencia az agyi metasztatikus betegek esetében, mivel a klinikai vizsgálatokban a tünetes agyi áttétes betegeket kizárják. A 2015. Bronko kongresszuson az onkopulmonológiai szekció felkérésére összefoglaltuk a célzott terápia helyét az agyi áttéteket is adó tüdő adenokarcinómás betegek esetében. Külön hangsúlyt kapott az afatinibbel folytatott LUX-Lung 3,6 os vizsgálat, ahol utólagosan kiértékeltek a tünetmentes agyi áttétes betegek túlélési adatait az afatinibre és a kemoterápiás kombinációkra. A két vizsgálatba bevont összesen 48

tünetmentes agyi áttétes beteg PFS-e 8,2 hónap vs. 5,4 hónap volt a kemoterápiás karokon HR:0,50, p=0,03.

A másik új terápiás megközelítés a tüdő adenokarcinómás betegek terápiás eredményeinek javítására a tumor angiogenesis gátlás és kemoterápia kombinálása. Az Avastinnal kombinált kemoterápiás hazai prospektív vizsgálat, az AVALANCHE eredményei megfeleltek a korábbi klinikai vizsgálatokban elért túlélési adatoknak. A két törzskönyvezési klinikai vizsgálatban a betegek 66%-a fejezte be a kemoterápiát progresszió nélkül és került be a fenntartó Avastin kezelésbe. A bevacizumab fenntartó kezelésben részesült betegek PFS és OS értékei meghaladták a fenntartó kezelésben nem részesültek hasonló értékeit. Az AVALANCHE vizsgálatban a betegek 40%-a jutott el az indukciós kezelés után a fenntartó Avastin kezelésig. A fenntartó kezelést is kapó betegek túlélése 2,5 szeres volt. Megállapítható, hogy a hazai klinikai gyakorlatban kevesebb beteg jut el a fenntartó fázisig, de ezeknél a betegeknél kiemelkedően magas túlélés érhető el.

Az Avastin kezelésre alkalmas betegek szelekciójával foglalkozó irodalom úgy fogalmaz, hogy 10-ből 8 beteg alkalmas a platina kombináció mellé adott bevacizumab kezelésre (Besse B és mtsai, 2010). Abszolút kontraindikációnak tartható a klinikailag jelentős vérvettség, melyet az alkalmazási előírat 2,5 ml ben határoz meg. Az onkoteamen minden esetben a beteg anamnézisének és a bronchoszkópos leletét is figyelembevéve mérlegeljük ezt a kontraindikációt. A társbetegségek és teljes dózisu antikoaguláció, a hosszú hatású TCT aggregáció gátlók esetén nem javasoljuk az Avastin hozzáadását a kemoterápiás kombinációhoz. Az új típusu oralis anticoagulánsokkal (NOAC) sincs kellő számú tapasztalat, így az együttadást kerüljük.

Az Avastin kezelésre alkalmas betegek kiválasztásánál a mellkas CT képeket áttekintjük az onkoteamen, hogy felmérjük a tumor kavitációt illetve a daganat nagyérhez való közelségét. Ilyen tekintetben a bevacizumab kezelés biztonságosságáról szóló konszenzus (Reck A. 2011) sem használ merev kategóriákat, hangsúlyozva a döntés individualis jellegét. Ezekkel az okokkal magyarázható, hogy retrospektív feldolgozásunkban a betegek 40%-a kapott csak Avastint a kemoterápiás kombináció mellé.

A fenntartó kezelésig a magyar több centrumos prospektív vizsgálatban a betegek 40%-a jutott el, a saját retrospektív feldolgozásunkban ez 55.1%. A maintenance kezelésbe jutó betegek magasabb aránya lehet az óvatosabb betegszelekció következménye is. Hórgóvérzéssel járó szövődményt ezidáig nem észleltünk.

Összevetve a nemzetközi és az ismert magyar adatokat ahol 25-29,5% a KRAS mutánsok előfordulása (Cserepes TM. és mtsai,2014), saját feldolgozásunkban magasabb, 36,8% volt a KRAS mutáns betegek aránya.

Nemzetközi adatok támasztják alá, hogy a KRAS codon 12,13 mutációval rendelkező betegek adjuváns platina bázisú kezelése negatív prediktív értékű (Linardou H: és mtsai, 2008; Pao W. és mtsai, 2005; Eang TY. és mtsai, 2005; NCCN guidelines non-small cell lung cancer. Version 2, 2013). Ostoros és mtsai összehasonlították a KRAS vad és mutáns adenokarcinómás betegek platina bázisú kemoterápiájának hatékonyságát, és több mint 1000 beteg adatait elemezve nem találtak különbséget a PFS és OS-ben sem a KRAS mutáns és a vad típusú betegek között (Cserepes TM. és mtsai.2014).

Retrospektív feldolgozásunk a platina kettős/bevacizumabos kombinációval szerényebb betegszámon klinikailag jelentős, de statisztikailag nem szignifikáns különbséget talált az OS és PFS tekintetében is a KRAS vad típusú adenokarcinómás betegek javára.

A retrospektív saját klinikai feldolgozásunk szerint a korábbi hazai prospektív vizsgálathoz hasonlóan a fenntartó Avastin kezelést is kapó betegeknél szignifikánsan hosszabb teljes túlélést lehet elérni.

## 6. Összefoglalás

Az onkológiai gyakorlatban egyre inkább közeledünk a személyre szabott terápia megvalósulásához, melyhez nagy segítséget nyújt az u.n. aktiváló vagy driver mutációk felismerését követően a célzott terápiák kifejlesztése. A nem kissejtes tüdőrákban a KRAS, az EGFR és az ALK mutációs státusz meghatározása az előrehaladott (IIIB) és metasztatizáló stádiumú, elsősorban adenokarcinómák esetében elsőrendű fontosságú és a napi gyakorlat része. A meghatározás újabb kihívások elé állítja a mintavételt végző tüdőgyógyászokat, mivel szövettani mintára kell törekedni vagy többszörös cytológiai anyagot kell nyerni, hogy a három kulcsfontosságú mutációt vizsgálhassuk. Jelen gyakorlatunkban a KRAS státuszt határozzuk meg elsőként a gyakorisága miatt. Ezt követi az EGFR meghatározás, majd a dupla vad típusú adenokarcinómák esetében történik ALK meghatározás is. Az ALK meghatározás 2 éve vált rutinná intézetünkben, eddig 9 pozitív beteget diagnosztizáltunk. Hat beteg crizotinib kezelésével még szerény a tapasztalatunk, ezért nem terjedt ki a dolgozat az ALK pozitív betegek ellátására.

A közeljövőben újabb driver mutációk célzott gyógyszeres kezelésére lesz lehetőség: már elérhető közelségben vannak a BRAF, MET és ROS1 onkogének ellen kifejlesztett gyógyszerek.

Az onkogének elleni célzott kezelések mellett a biológiai terápiák közé tartoznak a VEGF-ek elleni szerek is, melyek kemoterápiával kombinálva, majd hatásosságuk esetén önmagukban fenntartó kezelésként alkalmazva hosszabbíthatják meg a túlélést, adhatnak jobb életminőséget a betegeknek. Az onkológia robbanásszerű fejlődésének a korszakában, amit az emberi rák genom részletes feltárása és a célzott terápiák, az u.n. „magic bullets” jelentenek, meghatározó jelentősége van a prediktív markereknek. Mikor és kinek adhatjuk várhatóan jó eredménnyel ezeket a gyógyszereket? A VEGF-ek elleni kezeléseknél ez a prediktív marker még hiányzik, melyre reménység szerint a még a betegbevonás szakaszában lévő, saját kezdeményezésű hazai, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálat (AVAMAIN) eredményeitől is várhatunk választ.

## 7. Új megállapítások

1. A PTE onkopulmonológiai centrumában diagnosztizált tüdő adenokarcinómás betegek között a klasszikus EGFR mutáns betegek előfordulása az ismert európai adatokhoz képest alacsonyabb. Az EGFR 19, 21-es mutáns betegek aránya megegyezett az Országos Korányi Intézet adatbázisában találtakkal. Saját betegeink között magasabb volt a KRAS mutáns betegek előfordulása.
2. Az EGFR TKI kezeléssel a legjobb betegség kontrollt elsővonalon értük el. Ez a tény aláhúzza a kezelés megkezdése előtt a mutáció statusz ismeretének fontosságát. A kezelés 6 hónapnál hosszabb progressziómentes túlélést a soha nem dohányzóknál biztosított. A férfi nem nem jelentett hátrányt a TKI kezelés szempontjából.
3. A MOTIVATE prospektív, multicentrikus hazai szervezésű vizsgálatban a KRAS negativitást szelekciós kritériumként figyelembe véve a második és harmadik vonalban adott erlotinib kezelés jelentős hatékonyságát igazoltuk a KRAS vad típusú adenokarcinómás betegeknél.
4. A MOTIVATE vizsgálatban retrospektív analízissel kimutattuk, hogy a KRAS vad típusú betegek a legjobb túlélést klasszikus EGFR mutáció meglétekor mutatják. A dupla vad típusú adenokarcinómás betegek túlélése szerényebb volt.
5. Az AVALANCHE multicentrikus hazai prospektív vizsgálatban az Avastin fenntartó kezelésig eljutó betegeknél a klinikai vizsgálatokhoz képest hosszabb OS volt elérhető.
6. Retrospektív intézeti feldolgozásunk során a betegszelekciónak köszönhetően magasabb arányban jutottak el a betegeink a fenntartó Avastin kezelésig. A fenntartó Avastin kezelést kapó betegek PFS és OS értéke szignifikánsan hosszabb volt, mint a fenntartó kezelésig el nem jutó betegeké. A rutin klinikai gyakorlatban a klinikai vizsgálatokhoz hasonló PFS és OS-t értünk el. A platina doublet Avastin kombináció a KRAS mutáns betegeknél kevésbé bizonyult hatékonynak.



## 8. Irodalom

**Ahrendt SA**, Decker PA, Alavi EA, Zhu Yr YR, Sanchez-Cespedes M, Yang SC, Haasler GB, Kajdacsy-Balla A, Demeure MJ, Sidransky D. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *CANCER* 2001; 92:1525–1530.

**Alamgeer M**, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *CURR OPIN PHARMACOL* 2013; 13:394-401.

**American Society of Clinical Oncology** Clinical Practice Guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J CLIN ONCOL* 1997; 15:2996-3018.

**Arteaga CL**. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J CLIN ONCOL* 2001; 19:32S-40S.

**Asano H**, Toyooka S, Tokumo M, Ichimura K, Aoe K, Ito S, Tsukuda K, Ouchida M, Aoe M, Katayama H, HirakiA, Sugi K, Kiura K, Date H, Shimizu N. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. *CLIN CANCER RES* 2006; 12:43-48.

**Balak MN**, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *CLIN CANCER RES* 2006; 12:6494–6501.

**Bean J**, Riely GJ, Balak M, Marks JL, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854. A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *CLIN CANCER RES* 2008; 14:7519–7525.

**Besse B**, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *CLIN CANCER RES*. 2010; 16:269-78.

**Cappuzzo F**, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenás S, Szczésna A, Juhász E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezínek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *LANCET ONCOL*. 2010; 11:521-9.

**Cardenal F**, López-Cabrerizo MP, Antón A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, García M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, González-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J CLIN ONCOL* 1999; 17:12-18.

**Carrera S**, Buque A, Azkona E, Aresti U, Calvo B, Sancho A, Arruti M, Nuno M, Rubio I, de Lobera AR, Lopez C, Vivanco GL. Epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor treatment resistance in non-small cell lung cancer: biological basis and therapeutic strategies. *CLIN TRANSL ONCOL* 2014; 16:339-50.

**Chan BA**, Hughes BGM. Targeted therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *TRANSL LUNG CANCER RES* 2015; 4:36-54.

**Cohen S**. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J BIOL CHEM* 1962; 237:1555-1562.

**Cortot AB**, Janne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma. *EUR RESPIR REV* 2014; 23:356-366.

**Costa DB**, Halmos B, Kumar A, Schumer ST, Huberman MS, Boggon TJ, Tenen DG, Kobayashi S. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLOS MED* 2007; 4:1669–1679; discussion 1680.

**Cullen MH**, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J CLIN ONCOL* 1999; 17:3188-3194.

**Cserepes M**, Ostoros G, Lohinai Z, Raso E, Barbai T, Timar J, Rozsas A, Moldvay J, Kovalszky I, Fabian K, Gyulai M, Ghanim B, Laszlo V, Klikovits T, Hoda MA, Grusch M, Berger W,

Klepetko W, Hegedus B, Dome B. Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy. EUR J CANCER. 2014; 50:1819-28.

**D'Angelo SP**, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, Zakowski MF, Rusch VW, Ladanyi M, Kris MG. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. J CLIN ONCOL 2011; 29:2066–2070.

**Dearden S**, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non-small cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). ANN ONCOL 2013; 24:2371-2376.

**Dela Cruz CS**, Tanoue LT, Matthey RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology and Prevention, CLIN CHEST MED 2011; 32:605-644.

**Ellis LM**, Hicklin DJ. Resistance to targeted therapies: refining anticancer therapy in the era of molecular oncology. CLIN CANCER RES 2009; 15:7471–8.

**Engelman JA**, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, Lindeman N, Gale CM, Zhao X, Christensen J, Kosaka T, Holmes AJ, Rogers AM, Cappuzzo F, Mok T, Lee C, Johnson BE, Cantley LC, Jänne PA. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. SCIENCE 2007; 316:1039–1043.

**Fosella F**. Docetaxel+cisplatin (DC) and docetaxel+carboplatin (DCb) vs vinorelbine+cisplatin (VC) in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicenter, randomized phase III study. EUR J CANCER 2001; 37: S154 (Abstract 562).

**Fukuoka M**, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenkov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. 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; 29:2866–2874.

**Gainor JF**, Shaw AT. Emerging paradigm since the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. J CLIN ONCOL 2013; 31:3987-96).

**Gerber DE**. EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. DRUG DEV RES 2008; 69:359-372.

**Han JY**, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Yoon SJ, Han JH, Lee JW, Jo SJ, Lee JS. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J CLIN ONCOL 2012; 30:1122–1128.

**Hanahan D**, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. CELL 2011; 144:646-674.

**Jackman D**, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, Lynch T, Johnson BE, Miller VA. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. J CLIN ONCOL 2010; 28:357-60.

**Jackman DM**, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, Ruiz MG, Giaccone G, Sequist LV, Johnson BE. Impact of EGFR and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated NSCLC patients: results of an online tumor registry of clinical trials. CLIN CANCER RES 2009; 15:5267–73.

**Jänne PA**, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, GuL, Capelletti M, Edelman MJ, Villalona-Calero MA, Kratzke R, Vokes EE, Miller VA. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 Trial. J CLIN ONCOL 2012; 30:2063–2069.

**Jemal A**, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA CANCER J CLIN 2011; 61:69–90.

KORÁNYI BULLETIN 2015; 1:40.

**Lee CK**, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu da T, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC. Impact of EGFR inhibitor in non-small-cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J NATL CANCER INST 2013; 105:595-605.

**Li D**, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, Padera RF, Shapiro GI, Baum A, Himmelsbach F, Rettig WJ, Meyerson M, Solca F, Greulich H, Wong KK. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. ONCOGENE 2008; 27:4702-4711.

**Lima AB**, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 2011; 6: e22681.

**Linardou H**, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA, Murray S. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. LANCET ONCOL 2008; 9:962–72.

**Lohinai Z**, Ostoros G és mtsai: Az EGFR mutáció epidemiológiája tüdő adenocarcinomában: hazai tapasztalatok. MEDIC THOR 2013; 66:4.211-17.

**Lynch TJ**, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. 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.

**Maemondo M**, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N ENGL J MED 2010; 362:2380-2388.

**Marchetti A**, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, Campese PP, Iarussi T, Mucilli F, Mezzetti A, Cuccurullo F, Sacco R, Buttitta F. 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 treatments. J CLIN ONCOL 2005; 23:857-865.

**Marino P**, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs. supportive care in advanced non small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. CHEST 1994; 106:861-865.

**Mitsudomi T**, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. 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 2010a; 11:121-128.

**Mitsudomi T**, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. FEBS J 2010b; 277:301-308.

**Mitsudomi T**, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor kinase inhibitors sensitivity in lung cancer CANCER SCI 2007; 98:1817-1824.

**Mok TS**, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in primary adenocarcinoma. N ENGL J MED 2009; 361:947-957.

**NCCN guidelines** non-small cell lung cancer. Version 2. 2013.

**Osarogiagbon RU**, Cappuzzo F, Ciuleanu T, Leon L, Klughammer B. Erlotinib therapy after initial platinum doublet therapy in patients with EGFR wild type non-small cell lung cancer: results of a combined patient-level analysis of the NCIC CTG BR.21 and SATURN trials. TRANSL LUNG CANCER RES. 2015; 4:465-74.

**Ostoros G**, Döme B. Erlotinib a nem-kissejtes tüdőrák kezelésében. MAGY ONKOL 2006; 50:237-241.

**Ostoros G**, Sarosi V, Losonczy G, Tolnay E, Molnar L. The effectiveness of erlotinib (Tarceva ®) treatment in KRAS negative lung adenocarcinomas - preliminary results of an observational cohort study EJC SUPPLEMENTS 2009; 7:(2) p. 559.

**Ostoros G**, Sarosi V, Mandoky L, Pinter F, Schwab R, Petak I, Urban L. Effectiveness of erlotinib in lung adenocarcinomas with classic and alternative EGFR mutations detected by Roche 454 GS-FLX next-generation sequencing (NGS). 2013. ASCO. J CLIN ONCOL 31, 2013 (suppl abstr e19090).

**Pao W**, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLOS MED 2005; 2: e73.

**Pao W**, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, Zakowski MF, Heelan RT, Kris MG, Varmus HE. KRAS Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. PLOS MED 2005; 2: e17.

**Reck M**, Barlesi F, Crinò L, Henschke CI, Isla D, Stiebler S, Spigel DR. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. ANN ONCOL. 2012; 23:1111-20.

**Reck M**, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ANN ONCOL 2014; 25:27-39.

**Reck M**, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C; BO17704 Study Group. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial (AVAIL). ANN ONCOL 2010; 21:1804-1809.

**Rosell R**, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F,

Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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-labeled, randomised phase 3 trial. LANCET ONCOL 2012; 13:239-246.

**Rosell R**, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sánchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M; Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N ENGL J MED 2009; 361:958-967.

**Sandler A**, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N ENGL J MED 2006; 355:2542-2550.

**Sárosi V**, Balikó Z, Albert B. Az EGFR tirozinkináz-gátlók gyakori mellékhatásaink kezelése TUDÓGYÓGYÁSZAT 2010; 4:(6):28-33.

**Sárosi V**, Balikó Z. Erlotinib (Tarceva®) in Second/Third Line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)-Case Description). HUN MED J 2007; 1 (3):307-313.

**Sárosi V**, Lénárt T. Gemcitabin - platina kombináció a nem kissejtes tüdőrákos betegek első vonalbeli kezelésében: helyi tapasztalatok és kockázat/haszon elemzés MAGY ONKOL 2003; 47:189-193.

**Sárosi V**, Losonczy G, Francovszky E, Tolnay E, Torok S, Galfy G, Hegedus B, Dome B, Ostoros G. Effectiveness of erlotinib treatment in advanced KRAS mutation-negative lung adenocarcinoma



patients: Results of a multicenter observational cohort study (MOTIVATE). LUNG CANCER 2014; 86:54-58.

**Schiller JH**, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer N ENGL J MED 2002; 346:92-98.

**Sequist LV**, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cospers AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, WainJC, Lynch TJ, Vernovsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. SCITRANSL MED 2011; 3:75ra 26.

**Sequist LV**, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. 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.

**Shepherd FA**, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N ENGL J MED 2005; 35:123-132.

**Silvestri GA**, Rivera P. Targeted therapy for the treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. A review of the Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists. CHEST 2005; 12:3975-3984.

**Soria JC**, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, Burcoveanu D, Fukuoka M, Besse B, Pignon JP; meta-analysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group. Systematic review and meta-analysis of randomised phase II/III trials adding bevacizumab to platinum based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. ANN ONCOL 2013; 24:20-30.

**Spaans JN**, Goss GD. Drug resistance to molecular targeted therapy and its consequences for treatment decisions in non-small-cell lung cancer. *FRONT ONCOL*. 2014; 4:190.

**Splinter TA**. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *EUR J CANCER* 1990; 26:1093-1099.

**Tolnay E**, V. Sarosi, E. Juhasz, Z. Sztancsik, G. Losonczy, L. Mandoky. The efficacy of bevacizumab in addition to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) – final results of AVALANCHE, an observational cohort study. 2014. ASCO. *J CLIN ONCOL* 32, 2014 (suppl.abstr.e19123).

**Van Meerbeeck JP**, Smit EF, Lianes P. et al. A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *PROC AM SOC CLIN ONCOL* 2001; 20:308a Abstract1228.

**Wang SE**, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, Carpenter G, Gazdar AF, Muthuswamy SK, Arteaga CL HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *CANCER CELL* 2006; 10:25–38.

**Wu YL**, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. 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.

**Wu YL**, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin 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.

**Yang JC**, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV.

Afatinib versus cisplatin chemotherapy for EGFR-mutations positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) analysis of overall survival data of two randomised, phase 3 trials. LANCET ONCOL 2015; 16:141-151.

**Yang JCA** et al. ASCO, 2014, abstract 8004

**Yang SH.** Molecular basis of drug resistance: epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors and anaplastic lymphoma kinase inhibitors. TUBERC RESPIR DIS 2013; 75:188-98.

**Yarden Y,** Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. NAT REV MOL CELL BIOL 2001; 2:127-137.

**Yun CH,** Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, GreulichH, Wong KK, Meyerson M, Eck MJ. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. PROCNATLACADSCI USA 2008; 105:2070–2075.

**Zhou C,** Chen, Liu X et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel (CP) plus bevacizumab (Bv) or placebo (P) in Chinese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). J THORAC ONCOL 2013; 8(suppl 2): (abstr M006.13).

**Zhou C,** Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. 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

## 9. Közlemények

### 9.1. Az értekezéshez felhasznált közlemények:

1. **Sárosi V**, Balikó Z. Erlotinib (Tarceva®) in Second/Third Line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)-CaseDescription. HUN MED J 2007; 1 (3):307-313.
  2. **Sárosi V**, Ruzsics I, Enyezdí J, Grexa E, Balikó Z. Az Avastin kezelés biztonságossága egy tüdő-adenocarcinomás beteg kezelése kapcsán TUDÓGYÓGYÁSZAT 2009; 3 (11):24-25.
  3. **Sárosi V**, Balikó Z, Albert B. Az EGFR tirozinkináz-gátlók gyakori mellékhatásainak kezelése TUDÓGYÓGYÁSZAT 2010; 4 (6): 28-33.
  4. **Sárosi V**, Losonczy G, Francovszky E, TolnayE, Torok S, Galffy G, Hegedus B, Dome B, Ostoros G. Effectiveness of erlotinib treatment in advanced KRAS mutation-negative lung adenocarcinoma patients: Results of a multicenter observational cohort study (MOTIVATE). LUNG CANCER 2014; 86(1):54-58.
- IF:3,958**
5. **Sárosi V**, Balikó Z. Az első vonalban alkalmazott afatinib versus kemoterápia hatásossága EGFR-mutáció-pozitív tüdő-adenokarcinómában MAGYAR ONKOL 2014; 58 (4):325-329.
  6. **Sárosi V**, Balikó Z, Mezősi E. Az afatinib aktivitása nem szokványos EGFR mutáció pozitív tüdőrákokban a LUX-Lung 2, Lux-Lung 3, és Lux-Lung 6 vizsgálatok alapján MED. THORAC 2015; 68 (2):162-6.
  7. **Sárosi V**, Balikó Z, Smuk G, Szabó M, Ruzsics I, László T, Mezősi E. The frequency of EGFR mutation in lung adenocarcinoma and the efficacy of tyrosine kinase inhibitor therapy in a Hungarian cohort of patients. PATHOL ONCOL RES. 2016. APR. DOI 10.1007/a12253-016-0063-8.

**IF:1,855**

**Az értekezéshez felhasznált közlemények összesített IF-a: 5,813**

### **Az értekezés témájához kapcsolódó előadások:**

1. **Sárosi V.** Lokálisan kiterjedt és metasztatizáló adenocarcinomas betegek Avastin kezelésével szerzett tapasztalataink. Onkopulmonológiai Szekció Ülés Tapolca 2009.
2. **Sárosi V.** Topotecan szerepe a kissejtes tüdőrák kezelésében. Onkopulmonológiai Szekció Tapolca 2009.
3. **Sárosi V.** Az Avastinnal kiegészített platina alapú kettős kombináció hatékonyságának és biztonságosságának prospektív, multicentrikus, nyílt, beavatkozással nem járó vizsgálata lokálisan előrehaladott, áttétes, vagy kiújuló nem laphámsejtes NSCLC betegeken - Avalanche vizsgálat eredményei. Bronko. Zalakaros 2012.
4. **Sárosi V.** Időskorú NSCLC s betegek kezelése Bronko. Zalakaros 2012.
5. **Sárosi V.** 2005–2013 között a nem-kissejtes tüdődaganatos betegek erlotinib kezelésével szerzett tapasztalataink MOT XXIX. KONGRESSZUS Pécs 2013.
6. **Sárosi V.** A bronchológiai lelet tartalmi és formai követelményei Magyar Bronchológiai Egyesület Kongresszus. Mátraháza 2013.
7. **Sárosi V.** Avastin® (bevacizumab) alkalmazásával nyert tapasztalataink tüdő adenokarcinómában MOT XXXI. kongresszus Bp. 2015.
8. **Sárosi V.** Az angiogenesis gátlással szerzett újabb tapasztalatok NSCLC ben. Oncofórum. Siófok 2016.

### **9.2. Egyéb közlemények**

1. **Sárosi V.**, Gál É, Balikó Z. Nosocomialis pneumónia diagnózisával és terápiájával szerzett tapasztalataink. MEDIC THOR. 52. 52-55. 1999.
2. **Sárosi V.**, Balikó Z, Hegedűs G. Krónikus lymphoid leukaemiás betegeknél előforduló tüdőszövődmények és szekunder malignomák. előfordulása egy eset kapcsán. MEDIC THOR. 53:75-79. 2000.
3. **Sárosi V.** Taxotere a nem kissejtes tüdőrák első vonalbeli kezelésében. MEDIC THOR. 55. Suppl. 2. K8, 2002.
4. **Sárosi V.**, Lénárt T. Gemcitabin - platina kombináció a nem kissejtes tüdőrákos betegek első vonalbeli kezelésében: helyi tapasztalatok és kockázat/haszon elemzés MAGYAR ONKOL. 47: (2) 189-193. 2003.

5. **Sárosi V**, Balikó Z, Bittner N. Hungarian experiences with the treatment of Non Small Cell Lung Cancer with gemcitabine-focus safety profil. CLIN LUNG CANCER. 4:18-22 2003.
6. Balikó Z, **Sárosi V**. A neoadjuváns terápia szerepe a lokálisan előrehaladott, III. stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegek kezelésében. MAGYAR ONKOL. 49: 161-169. 2005.
7. Balikó Z, **Sárosi V**. Otthon szerzett, otthon kezelt tüdőgyulladások, különös tekintettel az atípusos kórokozók által okozott kórképekre. GRANUM 6: 15-20. 2003.
8. Tóth T, Hegedűs G, Laczó A, Agócs Á, Kishindi K, **Sárosi V**, Balikó Z. Forme fustre of Churge-Strauss syndrome diagnosed by transbronchialis biopsy: A case report. RESPIR MEDIC EXTRA. 1: 101-103. 2005.

**IF:1,663**

9. Agócs Á, **Sárosi V**. A tüdőrák diagnosztikája. GRANUM 3: 27-30 2006.
10. Benkő I, **Sárosi V**. Nem kissejtes tüdőrák resectióját követő mediastinalis nyirokcsomó sarcoidosis. MEDIC THOR. .60:364-66.2007.
11. **Sárosi V**, Udvaros E, Balikó Z, Schmidt E, Fekesházy, Zámbó K. A TC-depreotid (Neospect) diagnosztikus hatásfoka a tüdő kerekárnyékainak differenciál diagnosztikájában. MEDIC THOR. 60.4. 216-8 2007.
12. Benko I, Horváth OP, Nagy K, **Sárosi V**, Balikó Z, Potó L, Molnár FT. A műtét szerepe az időskori tüdőrák kezelésében. MAGY SEB. 61(1):33-7. 2008
13. Ruzsics I, Hegedűs G, Agócs Á, Komoly S, Sinkovicz A, **Sárosi V**. A kép és valóság. MEDIC THOR. 60.4. 208.-10 2007.
14. Papp E, Sinkovitz A, Paraicz G, Tőkés-Füzesi M, Magyalaki T, **Sárosi V**, Balikó Z. A vasháztartás állapota krónikus légzési elégtelenségben szenvedő COPD-s betegeknél. MEDIC THOR.62.1.36-44.2009.
15. **Sárosi V**. A kissejtes tüdőrák kemoterápiája-az elmúlt tíz év eredményei. MEDIC THOR. 58.6.380-86 2010.
16. Baliko Z, **Sarosi V**, Illes MB, Varga Z, Hegedus G, Molnar P, Szakall S. PET-CT imaging and reality. PATHOL ONCOL RES. 17(2):393-5. 2011.

**IF:1,483**

17. **Sárosi V**, Balikó Z. A tüdő gombák okozta infekciói. LEGE ART MED. 20(3-4):179-87 2010.

18. Lőcsei Z, Hideghéty K, Farkas R, BellyeiSz, **Sárosi V**, Mangel L. The use of PET CT in radiotherapy of patients with non small cell lung cancer. MAGYAR ONKOL. 55 (4):274-80. 2011.
19. Bittner N, Tóth E, Géczi L, **Sárosi V**, Laszló T. Van új prognosztikus marker? A tüdő-adenocarcinoma és a csontmetasztázisok összefüggése, hároméves retrospektív feldolgozás tükrében. MAGYAR ONKOL. 57 (suppl) 12. 2013.
20. Kovacs T, Csongei V, Feller D, Ernszt D, Smuk G, **Sárosi V**, Jakab L, Kvell K, Bartis D, Pongracz JE. Alteration in the WNT microenvironment directly regulates molecular events leading to pulmonary senescence. AGING CELL. 13:(5):838-849.2014.

**IF:6,34**

21. Bittner N, Balikó Z, **Sárosi V**, Laszlo T, Tóth E, Kasler M, Géczi L. Bone metastases and the EGFR and KRAS Mutation Status in Lung Adenocarcinomas - the results of three year retrospective analysis. PATHOL ONCOL RES. 21:11-25. 2015.

**IF:1,855**

22. Faludi R, Hajdu M, Vértes V, Nógrádi Á, Varga N, Illés MB, **Sárosi V**, Alexy G, Komócsi A. Diastolic Dysfunction Is a Contributing Factor to Exercise Intolerance in COPD. COPD. 18:1-7. 2015.

**IF:3,141**

23. Ruzsics I, Nagy L, Keki S, **Sárosi V**, Illes B, Illes Z, Horvath I, Bogar L, Molnar T. L-Arginine Pathway in COPD Patients with Acute Exacerbation: A New Potential Biomarker. COPD 13 (2):139-45. 2016.

**IF:3,141**

#### **Csoportszerzős közlemények:**

1. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, Georgoulas V, Li W, Isla D, Guclu SZ, Morabito A, Min YJ, Ardizzoni A, Gadgeel SM, Wang B, Chand VK, Goss GD; LUX-Lung 8 Investigators. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. LANCET ONCOL. 16(8):897-907. 2015.
2. Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, Chouaid C, De Marinis F, Feng JF, Grossi F, Kim DW, Liu X, Lu S, Strausz J, Vinnyk Y, Wiewrodt R, Zhou C,

Wang B, Chand VK, Planchard D; LUX-Lung 5 Investigators. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. ANN ONCOL. 27(3):417-23. 2016.

**Közlemények összesített impakt faktora: 23,436**

### **9.3. Könyvfejezetek**

Kovács G, Ostoros Gy. Tüdőrák a gyakorlatban Medicina Könyvkiadó Bp. 65.-75. 2004.

Kovács G. Ostoros Gy. Szondy K. Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája Medicina Könyv kiadó Bp.71-82. 2006.

Bodoky Gy, Kopper L. Tüdő-és mediastinalis onkológia Semmelweis Kiadó 186-192.2013.

Somfay A. Tüdőgyógyászat háziorvosoknak Springmed Kiadó 222-257.2013.

### **9.4. Idézhető absztraktok:**

1. **Sárosi V**, Balikó Z, Nagy K. Antiemetikus terápiával szerzett tapasztalataink tüdőrákos betegeknél. MEDIC THOR.49.11. Suppl. 1996.
2. Király Á, Stankovics J, Melegh B, Kosztolányi Gy, **Sárosi V**, Balikó Z, Mózsik Gy, Felnőttkori maldigestio hátterében álló mucoviscidosis. MAGYAR BELORV ARCH. 101 Suppl. 1997.
3. Balikó Z, **Sárosi V**, Gál É. Nosocomialis pneumóniával kezelt betegeink tanulságai. MEDIC THOR. 51. Suppl. 17. 1998.
4. Balikó Z, Hainess A, **Sárosi V**, Nagy K, Non-invazív gépi lélegeztetéssel (BIPAP készülékkel) szedett tapasztalataink. MEDIC THOR. 51: Suppl. 17, 1998
5. Balikó Z, **Sárosi V**, Hainess A: Etoposid/cisplatine and epirubicin/cyclophosphamide/vincristin as alternative first-line or second-line chemotherapies in the treatment of cases with small cell lung cancer. LUNG CANCER S39, VOL. 32, Suppl. 1. 2001.
6. **Sárosi V**, Csada E, Major K, Szondy K, Böszörményi N. Gy, Balikó Z, Kraszkó P, Magyar P. Elsővonalbeli kezelés docetaxellel (Taxotere) nem kissejtes tüdőrákban: hazai tapasztalatok. PATH ONCOL RES. Suppl. 1. 4-6. 2002.



7. **Sárosi V**, Udvaros E, Lénárt T, Balikó Z. The role of bisphosphonates in the complex therapy of cases with lung cancer metastatizing to the bone. LUNG CANCER Suppl.43.37. 2002.
8. **Sárosi V**, Udvaros E, Juhász E, Lénárt T, Balikó Z. A pamidronát hatása a tüdőrák csont metasztázissal járó eseteiben. MEDIC THOR. 55.Suppl. 2, 2002.
9. Solt J, **Sárosi V**, Erdős É. Dysphagiát, oesophago-respiratoricus fistulát okozó tumoros folyamatok endoszkópos protézis kezelése. MEDIC. THOR. 55.Suppl. 2 K9, 2002.
10. Weninger Cs, Battyány I, Rostás T, Hegedűs G, Balikó Z, **Sárosi V**, Szomor Á. Sarcoidosis associated with extrapulmonary symptoms. MAGYAR RADIOL. 76: 193. 2002.
11. Varga A, **Sárosi V**, Juhász E. Mycobakterium avium okozta pulmonalis mycobakteriozis. MEDIC THOR. 55. Suppl. 2. K 48. 2002.
12. Sinkó E, **Sárosi V**, Horváth G, Kovács P, Kóbor J, Köttl, Szigeti A, Balikó Z, Ésik O. A légúti obstrukciót okozó tüdődaganatok endobronchialis brachyterápiája hatékonyan csökkenti a légúti stenosiszt. MAGYAR ONKOL. 49/3: 274. 2005.
13. Ruzsics I, Rajkó Zs, Singovszki Sz, Illés B, **Sárosi V**, Balikó Z, Tőkés M, Kőszegi T, Woth G, Vermes I, Kovács LG. Microparticles in stable and exacerbated COPD patients. EUR RESPIR J. 42. Suppl. 57, P 777. 2013.
14. Faludi R, Tardi-Sz, Vértes V, Illés MB, **Sárosi V**, AlexyGy. The influence of right ventricular diastolic function on the functional capacity of COPD patients EUR J HEART FAILURE 16:(Suppl. 2) 195-196.2014.
15. **Sárosi V**, Rapp J, Kovacs T, Feller D, Smuk G, Pongracz J E. Regulation of angiogenesisby WNT signaling in non-small cell lung cancers ANTICANCER RESEARCH 34:(10) 6115-6116. 2014.
16. Tolnay E, **V. Sarosi**, E. Juhasz, Z. Sztancsik, G. Losonczy, L. Mandoky. The efficacy of bevacizumab in addition to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) – final results of AVALANCHE, an observational cohort study. 2014. ASCO. J CLIN ONCOL 32, 2014 (suppl.abstr.e19123).

## 10. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek, Mezősi Emese professzor nőnek tartozom köszönettel, hogy csatlakozhattam a Kovács L. Gábor professzor úr által vezetett PhD iskolához. A mindennapi beteg ellátáson túl segítette a kutatásaim feldolgozását is. A dolgozat megírásakor mindenben segítségemre volt.

Hálával tartozom Balikó Zoltán tanár úrnak, aki gyakorló klinikai munkámat több, mint 20 éve segíti nap, mint nap. Széles látókörével megtanított a klinikai eredményeink interpretáciájára.

Köszönettel tartozom a PTE Pathológiai Intézetében dolgozó Dr Smuk Gábor és Dr Kajtár Béla kollegáknak a pathológiai minták feldolgozásáért.

Albert Brigitta onkológus szakasszisztens a napi lelkiismeretes munkáján túl az adatgyűjtésben mindig önzetlen segítséget nyújtott.

Köszönet illeti a PTE I. Belklinika Tüdőgyógyászati Osztály orvosainak lelkes biztatását. Végül köszönöm családomnak, hogy támogattak a dolgozat megírásában.