

**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**

## **Bevezetés**

A tüdőrák a nem melanomás bőrrák után a leggyakoribb rosszindulatú daganat, melynek halálozása minden más daganat halálozását meghaladja. 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. Magyarországon 2014-ben a tüdőgondozók adatai szerint 5189 új tüdőrákos beteget (52.5/1000) regisztráltak, a nemzeti rákregiszter tüdőrák incidenciája ugyanakkor 11646 fő volt, a prevalencia pedig 21226 (215/1000). A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) a tüdőrák esetek 85-90%-ában fordul elő. Az elmúlt 10 évben az adenokarcinómás esetek száma világszerte megnövekedett a nem kissejtes tüdőrákos eseteken belül, Magyarországon eléri már az 50% ot.

### ***A terápiás gyakorlat változása NSCLC-ben***

Az NSCLC-s betegek csupán negyede kerül felfedezésre operábilis stádiumban. A betegek 60%-a lokálisan kiterjedt (III.B) vagy metasztázis adó (IV.) stádiumú a diagnózis idején. Minden 0-2 ECOG performance státuszú III.B. és IV. klinikai stádiumú betegnek szisztémás kezelést kell felajánlani (IA evidencia). 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.

A platina alapú kettős kombinált kemoterápia 0-2 performance státusz esetén meghosszabbítja a betegek életét és javítja az életminőséget. A harmadik generációs citotoxicus szerek platina kombinációjával is csak 1 év alatti átlag túlélést lehet elérni. Az elmúlt években az NSCLC kezelésében jelentős paradigma eltolódás történt az aktiváló („driver”) mutációk megismerésével. Elterjedőben van a „theranostic” kifejezés, ami a személyre szabott kezelés érdekében kombinálja a terápiát és a diagnosztikát.

### ***Onkogén „driver” mutációk***

Az adenokarcinómák közel 60 %-ában ismeretesek onkogén „driver” mutációk. A receptorok vagy a protein kinase-ok mutációja stimulálni képes a jelátvivő kaszkádokat, ezek következtében végül a daganatsejtek nem kontrollált növekedése, proliferációja és túlélése következik be.

## ***EGFR***

Az NSCLC legígéretebb prediktív faktora az epidermal growth factor receptor (EGFR), amely a 7. kromoszóma rövid (p) karján a 12. pozícióban helyezkedik el. Amikor az EGF az EGFR-hoz kapcsolódik, a receptor dimerizálódik, autofoszforilálódik és számos útvonalat aktivál, melyek az apoptózis gátlása mellett sejtproliferációhoz, metasztázis képződéshez és migrációhoz vezetnek. Az első generációs EGFR TKI-k, az erlotinib és a gefitinib az adenosine triphosphate kompetíciójával az EGFR katalitikus doménjét célozzák meg.

Az EGFR TKI-kal történt első vizsgálatokban a gyógyszerek hatékonyságát az EGFR overexpresszióval próbálták összefüggésbe hozni. A törzskönyvi BR21-es klinikai vizsgálatban a teljes, szelekció nélküli beteg populációban bizonyították az erlotinib hatékonyságát. A BR 21-es vizsgálat eredményei alapján regisztrálták 2005-ben az erlotinibet az NSCLC másod és harmadvonalbeli kezelésekként. Az EGFR TKI-k hatékonyságának megítélésében Lynch TJ. és mtsai közleménye hozott áttörést 2009-ben. Ekkor igazolták, hogy az EGFR tyrosine kinase domain bizonyos mutációi (az exon 19 deléciója és az exon 21-es pont mutációja) előre jelzik az erlotinib/gefitinib hatékonyságát. Ezeket az u.n.aktiváló mutációkat gyakrabban figyelték meg bizonyos fenotípus, a soha nem dohányzott ázsiai nők adenokarcinómájáesetén (50% ot is eléri). 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). További 3% monoacid variációk szubsztitúciója a 18. exon 719. codon (G719X) glycine helyén és 3% frame inszerció a 20. exonon. Az EGFR domináns onkogén szerepét bizonyítja, hogy jelenléte kölcsönösen kizáró más onkogen 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. Először a gefitinib távol keleti betegeken történő alkalmazása hozott áttörést, majd az EURTAC vizsgálatban dominálón spanyol és francia EGFR mutáns betegeket kezeltek hasonló eredményekkel. A spanyol betegek között 15% volt a klasszikus EGFR mutáció előfordulása.

## ***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. A BR 21-es vizsgálat 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. Így vált lehetővé 2008 tól egy obszervációs kohort vizsgálat, a MOTIVATE elindítása, melynek során prospektív módon hatékonysági adatokat gyűjtöttünk KRAS vad típusú adenokarcinómás betegeknél a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott erlotinibet illetően. 2009-től ismerjük a klasszikus EGFR mutációk prediktív szerepét, ezért 100 beteg tumor mintájából megtörtént utólagosan az EGFR mutáció meghatározás is.

### ***A tumor angiogenezis, mint terápia célpont***

A daganatok növekedéséhez elengedhetetlen, hogy bizonyos méret felett a daganat saját érképzés (angiogenesis) segítségével önálló érhálózatot 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. 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. Randomizált klinikai vizsgálatban 0-1 performance státuszú betegeknél a carboplatin/paclitaxel kombináció mellé adott bevacizumab javította a teljes túlélést (OS). A bevacizumab kezelést 4-6 ciklus kemoterápia után a nem progresszió betegeknek 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. Egy másik fázis III. vizsgálatban a cisplatin/gemcitabine bevacizumabbal a bevacizumab nélküli kezeléshez képest objektív válaszadás (ORR) és PFS növekedést igazolt, de nem járt OS javulással (AVAIL vizsgálat). Az ESMO és a magyarországi ajánlás is KRAS, EGFR dupla vad típusú adenokarcinómák esetén, ha a beteg performance statusza 0 vagy 1-es, kemoterápiát javasol. Az angiogenezis gátló kezelések esetében nincs biomarker, mely segítene a terápia választásban. Az ellentmondásos adatok miatt a sok komorbiditással rendelkező, valós betegpopuláción indítottunk hazai multicentrikus

vizsgálatokat (AVALANCHE, AVAMAIN), melyek PFS és OS adatokon túl várhatóan feltárják a fenntartó bevacizumab kezelésre alkalmas betegjellemzőket.

### **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.

### **Betegek, módszerek és eredmények**

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

A MOTIVATE vizsgálat nyílt, nem randomizált, több centrumú, intervencióval nem járó vizsgálat erlotinibbel, mely az erlotinib hatékonyságát értékelte a magyarországi rutin klinikai gyakorlatban. 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. A vizsgálatba bevont III.B/IV. stádiumú KRAS-mutáció negatív tüdőadenokarcinómás betegek korábban legalább egy vagy két vonalban standard szisztémás kemoterápiát kaptak. Az elsődleges végpont a PFS, a másodlagos végpont az OS és a legjobb tumorválasz volt. A protokollt a helyi etikai bizottság (No:882-0/2010-1018EKU) befogadta. A betegek 150 mg/nap dózisú erlotinib kezelést kaptak a daganat progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitásig. A kezelésre adott választ CT, MRI, mellkas röntgenfelvétel és UH alapján értékelte ki 2 havonta két vizsgálatától független képalkotó specialista. Az erlotinib dózis módosítása és a kiegészítő gyógyszerelés a klinikusok mindennapi gyakorlata és belátása szerint történt.

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. Tizennyolc tumor csak ritka mutációt tartalmazott, melyek klinikai jelentősége még kevésbé ismert.

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 ös szegzi.

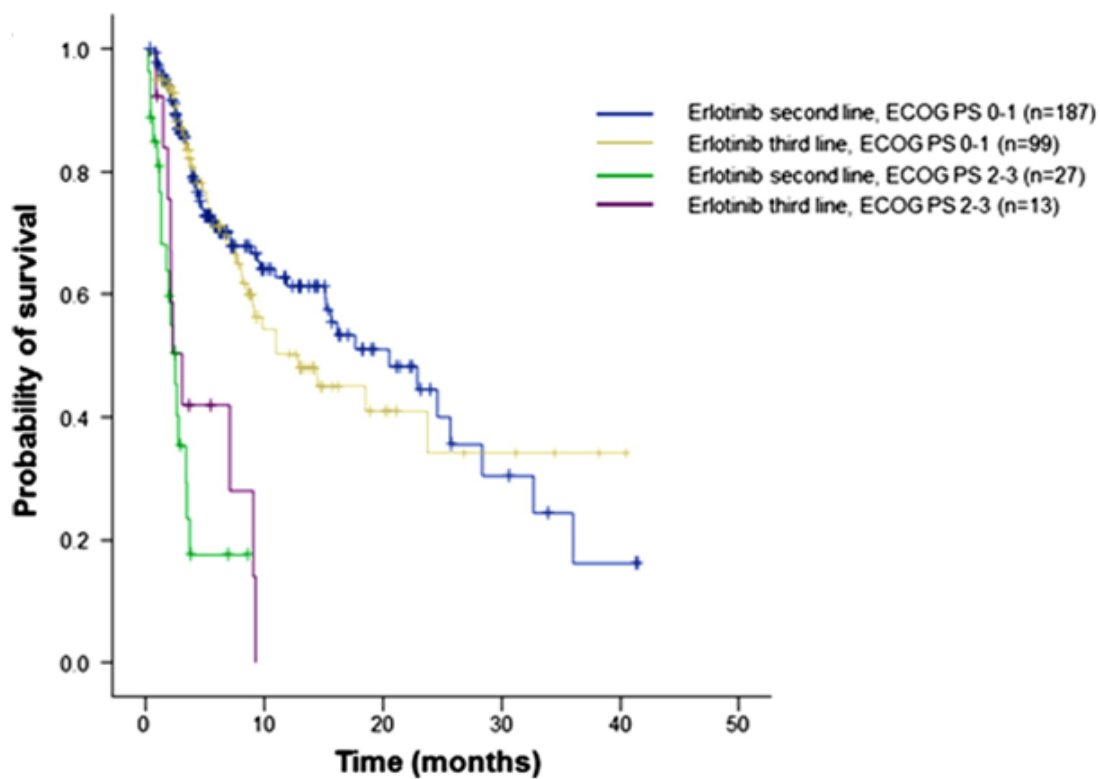
1. táblázat: Demográfiai és klinikai adatok a MOTIVATE vizsgálatban

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)

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 hónap ( $p < 0,01$ ) és 20,5 hónap vs. 9,4 hónap ( $p = 0,042$ ). A median OS nem volt szignifikánsan hosszabb azoknál, akik másodvonalban kapták az erlotinibet, mint akik harmadvonalban (16,1 hónap vs. 9,3 hónap) ( $P = 0,631$ ) 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). 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 ( $p=0,039$ ).

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 terápiás vonaltól függetlenül a legjobb 25,7 hónapos median OS t mutatták (1. ábra).



1. ábra Erlotinib kezelt tüdőadenokarcinómás 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 arossz ECOG performance státusz esetén.

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

Betegjelle- zők		PFS (hó) (95% CI)	p érték	OS (hó) (95% CI)	p érték
Nem	Férfi	3,2 (2,99-3,41)	<b>&lt;0,01</b>	9,4 (6,29-12,45)	<b>0,02</b>
	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)	<b>&lt;0,001</b>	25,7 (16,28-35,12)	<b>&lt;0,001</b>
	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 PFS, OS és EGFR mutáció analízis összefüggéseit táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat).

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

EGFR génmutáció státusz	PFS (hó)	p érték	OS (hó)	p érték
EGFR vad típus n=65	2,9		7,2	
Klasszikus EGFR mutáció n=16	13,2	<b>p&lt;0,001</b>	29,0	<b>p&lt;0,001</b>
Ritka EGFR mutáció n=18	3,0	p=0,432	5,2	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, parciális 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).



## ***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%). 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 PCR feltételei Asano és mtsai által leírtaknak feleltek meg. 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 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 TKI kezelés szerint elemeztük. EGFR TKI kezelésben részesülő betegeknél a betegség kontroll arányt (DCR), PFS, a primer rezisztenciát és a radiológiai progressziót is meghatároztuk. 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 al csoportok 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.

A 44 EGFR mutáció pozitív tüdő adenokarcinómás betegünk átlagéletkora  $69,6 \pm 1,6$  (40-89) év volt, a nő/férfi arány 31/13. 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 dohányzott. 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. A megfigyelési periódus végéig 38 beteg

részesült EGFR-TKI kezelésben; 29 beteg erlotinibet, 9 beteg gefitinibet kapott. ATKI kezelést első, másod- és harmadik vonalban 22, 11 és 5 beteg esetében kezdtük el. A TKI hatékonyságát első alkalommal két hónapos gyógyszeresedés után értékeltük ki, amit 35 esetben tudtunk 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 betegünkénél következett be (14,3%). A TKI kezelés kedvező hatása 30 esetben volt kimutatható, a betegség kontroll arány (DCR) 85,7% volt. 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 astabil 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%).

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 terápiás válasz független meghatározóit regressziós modellben értékeltük (4. táblázat). 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 ( $p=0.045$ ); 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.

4.táblázat A terápiás válasz független meghatározói EGFR mutációt hordozó tüdőadenokarcinómában -bináris lineáris logisztikus regressziós model

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

#### ***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.

Az AVALANCHE vizsgálatban harmadik generációs citotoxikus szerek platina kombinációjával együtt adott bevacizumab hatékonyságát vizsgáltuk meg a magyar gyakorlatban. Az obszervációs vizsgálat 28 helyen zajlott, a bevonási időszak 2008. június-2011. április volt. A III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás betegek a platina kettős kemoterápiát kombinálva a bevacizumabbal (7.5 mg/testsúlykg) összesen 6 ciklusig kapták. A nem progresszió fenntartó bevacizumab kezelésben részesültek progresszióig vagy nem tolerálható toxicitási tünetekig. Az elsődleges végpont a PFS volt, a másodlagos végpontok az OS és a DCR voltak. A betegeket abból a szempontból is elemeztük, hogy progressziáltak vagy nem progressziáltak a kezdeti terápia során, azaz részesültek-e fenntartó bevacizumab kezelésben vagy nem. A csoportok közötti összehasonlítást log rank módszerrel végeztük.

A vizsgálatba 283 III.B/IV. stádiumú tüdő adenokarcinómás beteg került bevonásra. Beteg 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%. A betegek 43%-a részesült fenntartó bevacizumab kezelésben az indukciós kezelésén túl. 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 (5. táblázat)

*5. táblázat Medián PFS és OS az AVALANCHE vizsgálatban a fenntartó Avastin kezelés függvényében*

	Fenntartó Avastin nélkül	Fenntartó Avastinnal	Log Rank p érték
Median PFS (hó)	5,8	9,1	<b>&lt;0,001</b>
Median OS (hónap)	10,2	26,2	<b>&lt;0,0001</b>

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

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

A PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2012.május 2. és 2015.július 26. között elsővonalban, kemoterápiával kombinált bevacizumab kezelésben részesült, III.B/IV.stádiumú 174 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. Abetegek minden esetben ECOG PS0 vagy 1 voltak,69 beteg részesült bevacizumabbal kombinált kezelésben. Közülük 61 esetben állt rendelkezésre elegendő adat a PFS, 58 esetben a túlélés számítására is.

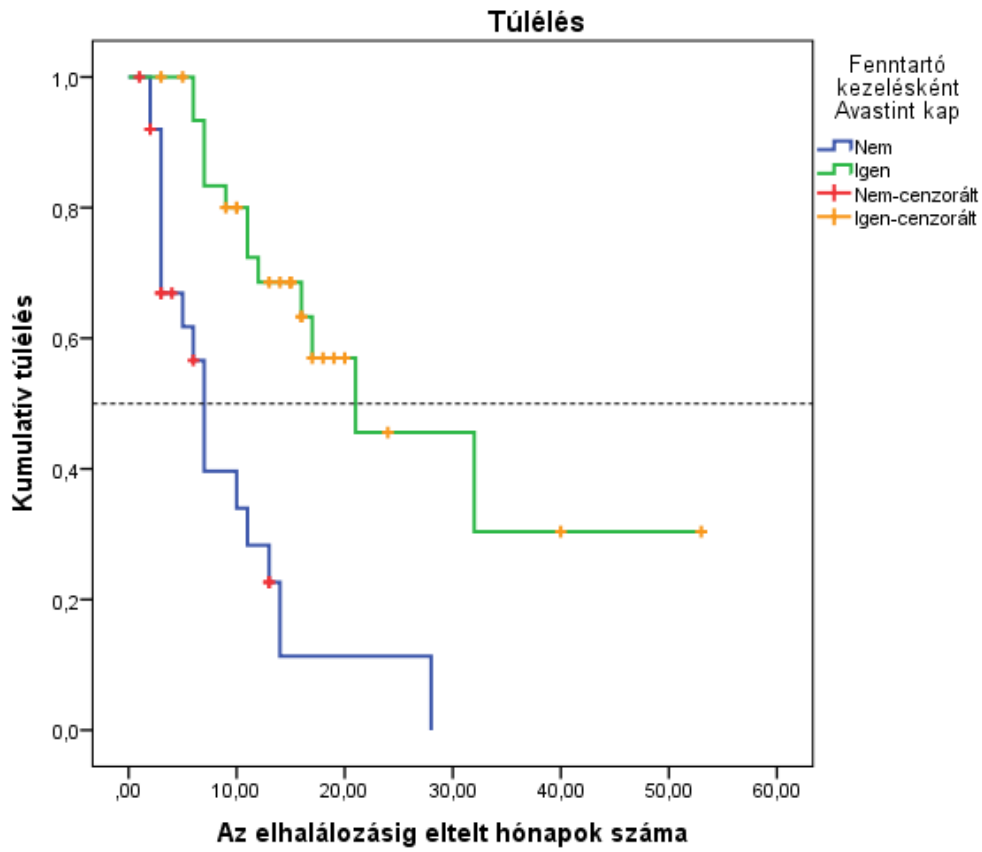
Alkalmazott terápia rezsimek:	CBP-Paclitaxel-Avastin:	74,0% (51/69)
	CBP-Docetaxel-Avastin:	20,3% (14/69)
	Cisplatin-Docetaxel-Avastin:	2,9% (2/69)
	CBP-Gemcitabine-Avastin:	1,4% (1/69)
	Cisplatin-Gemcitabine-Avastin:	1,4% (1/69)
Avastin kezelés formái:	Csak indukciós szakban alkalmaztuk:	44,9% (31/69)
	Fenntartó kezelésként is alkalmaztuk:	55,1% (38/69)

A betegek átlagéletkora 60,93 év volt, 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 betegek 36,8%-a KRAS mutáns volt. A becült PFS és OS adatokat a KRAS mutáció státusz és a fenntartó Avastin kezelés szerinti bontásban az 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat A becült átlagos és medián PFS és OS a KRAS mutáció státusz és a fenntartó Avastin kezelés szerint

	becült PFS			becült OS		
	átlag	medián	p érték	átlag	medián	p érték
összes	11,8	6,0		20,2	14,0	
KRAS vad	12,8	7,0	0,387	22,5	16,0	0,169
KRAS mutáns	7,4	4,0		10,7	11,0	
fenntartó Avastin kezelést kap	17,4	12,0	<0,001	27,9	21,0	<0,001
fenntartó Avastint nem kap	3,8	3,0		9,3	7,0	

A progressziómentes túlélést és a túlélést a KRAS mutáció nem befolyásolta, de szignifikánsan jobb volt azoknak a betegeknek a PFS-e és túlélése (2. ábra), akik fenntartó bevacizumab kezelést kaptak.



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

## Megbeszélés

A BR 21 és SATURN vizsgálat EGFR mutáció szerint nem szelektált NSCLC-s betegek közül 2013-ban az EGFR vad típusú betegek utólagos alcsoport analízise PFS és OS tekintetében az erlotinib hatékonyságát igazolta a placebohoz képest. A MOTIVATE 2008-tól Magyarországon folytatott multicentrikus vizsgálat eredményei megerősítik arutin hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott erlotinib kezelés hatékonyságát másod- és harmadvonalban KRAS vad típusú tüdő adenokarcinómás betegeknél.

A leghosszabb túlélést (20,5 hónap) a KRAS mutációra szűrt populációban az ECOG PS 0-1 betegek másodvonalbeli erlotinib kezelése mellett észleltük. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy mennyire fontos a betegek performance statusának objektív megítélése. A KRAS vad típusú betegeknél 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 (18-21exon) 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.

Intézeti retrospektív feldolgozásunkban az EGFR mutáció gyakorisága 9.86%, alacsonyabb, mint azt korábban kaukázusi betegeknél közölték. A mutációk megoszlása az irodalmi adatokkal megegyezett. 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 randomizált III. fázisú tanulmányokban a TKI kezelés a soha nem dohányzó EGFR mutációval járó adenokarcinómás esetekben járt a legnagyobb előnnyel. A mi retrospektív elemzésünkben sem volt egyetlen, a diagnózis idején még dohányzó EGFR mutáns 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 betegeink között a férfi nem nem járt hátránnyal. A mellékhatások miatti dózisredukcióra a betegek 20%-nál volt szükség.

A másik új terápiás megközelítés a tüdő adenokarcinómás betegek terápiás eredményeinek javítására a tumor angiogenesis gátlás és kemoterápia kombinálása. A két törzskönyvezési klinikai vizsgálatban a betegek 66%-a fejezte be a kemoterápiát progresszió nélkül és kapott fenntartó Avastin kezelést. A bevacizumab fenntartó kezelésben részesült betegek PFS és OS értékei meghaladták a fenntartó kezelésben nem részesültek adatait. Az AVALANCHE hazai vizsgálatban a betegek 40%-a jutott el az indukciós kezelés után a fenntartó Avastin kezelésig. A fenntartó kezelést is kapó betegek túlélése 2,5 szerez volt. Megállapítható, hogy a hazai klinikai gyakorlatban kevesebb beteg jut el a fenntartó fázisig, de ezeknél a betegeknél kiemelkedően magas túlélés érhető el. A retrospektív saját klinikai feldolgozásunk szerint is a fenntartó Avastin kezelést is kapó betegeknél háromszoros teljes túlélést lehet elérni a csak indukciós fázisig eljutó betegekhez képest (21 vs.7 hónap).

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

Nemzetközi adatok támasztják alá, hogy a KRAS codon 12,13 mutáció a platina bázisú kezelés vonatkozásában negatív prediktív értékű. Saját vizsgálatunkban a KRAS mutáció státusz nem befolyásolta szignifikánsan a platina doublet bevacizumab kombinációs kezelésre adott PFS és OS értékeket, bár ez a tendencia észlelhető volt, a különbség valószínűleg a kis esetszám miatt nem bizonyult szignifikánsnak.



## Új megállapítások

1. A PTE onkológiai 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 találtakal. 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 dobet bevacizumab kombináció a KRAS mutáns adenokarcinómás betegeknél kevésbé bizonyult hatékonynak.

## Közlemények

### 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, Enyezdi 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**, LosonczyG, Francovszky E, Tolnay E, 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-mutációpozitív tüdőadenokarcinómában 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 alapjánMED. 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**

## 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 lymphoidleukaemiás 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, Fekésházy, 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, Sinkovics 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, **Sárosi 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, **Sarosi V**, Illes B, Illes Z, Horvath I, Bogar L, Molnar T. L-Arginine Pathway in COPD Patients with Acute Exacerbation: A New Potential Biomarker. COPD13 (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**

### **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.

## **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. Széleslátókörével megtanított a klinikai eredményeink interpretáciájára.

Köszönettel tartozom a PTE Pathológiai Intézetében dolgozó Dr Smuk Gábor és Dr Kajtár Béla kollégáknak 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.