

Rebiopszia és ismételt gefitinibkezeléssel elért remisszió tüdőrákban

Moldvay Judit¹, Pápay Judit², Kovalszky Ilona², Balázs György³, Puskás Rita¹, Losonczy György¹

Semmelweis Egyetem, ¹Pulmonológiai Klinika, ²I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ³Radiológiai Diagnosztikai Központ, Budapest

A szerzők bemutatják egy 81 éves, nem dohányzó nőbeteg kórtörténetét, akinél 2008-ban bilaterális tüdő-adenocarcinoma igazolódott. Két évvel később nagyfokú progresszió lépett fel. A tumor szenitizáló EGFR-mutáció-pozitív (exon 19 deléció) bizonyult, ezért 2010 márciusától gefitinibterápia indult. 12 hónapos látványos, komplett remisszió, majd 8 hónapos lassú progresszió után docetaxelterápiát alkalmaztak, amely parciális remissziót eredményezett. Amikor a folyamat ismét progrediált, rebiopszia történt, és ugyancsak EGFR exon 19 deléció igazolódott. 2013 februárjában ismételt gefitinibkezelés került bevezetésre, amely mellett parciális remisszió volt elérhető a beteg kiváló klinikai státusza mellett. 2014 márciusában a beteg továbbra is gefitinibkezelésben részesül, tünet- és panaszmentes, radiológiailag azonban igen lassú progresszió észlelhető. A szerzők áttekintik a rebiopszia és az ismételt EGFR-TKI-kezelés legfontosabb elméleti és gyakorlati kérdéseit. Magyar Onkológia 58:133–137, 2014

Kulcsszavak: tüdő-adenocarcinoma, EGFR-TKI, gefitinib, rebiopszia, ismételt EGFR-TKI-kezelés

The authors present a case of a 81-year-old non-smoker woman who was diagnosed with extended, bilateral bronchial adenocarcinoma in 2008. Two years later the tumor showed marked progression. EGFR sensitizing mutation (exon 19 deletion) was detected and gefitinib treatment was started in March 2010. After 12 months of spectacular and complete remission and 8 months of slow progression docetaxel therapy was applied and yielded partial remission. When progression redeveloped rebiopsy was performed and revealed EGFR exon 19 deletion again. Gefitinib retreatment was introduced in February 2013 and resulted in partial remission with excellent clinical status. In March, 2014 the patient is still on gefitinib treatment without any signs or symptoms of lung cancer but with very slow radiological progression. The authors overview the most important theoretical and practical questions regarding rebiopsy and retreatment in lung cancer with EGFR-TKI therapy.

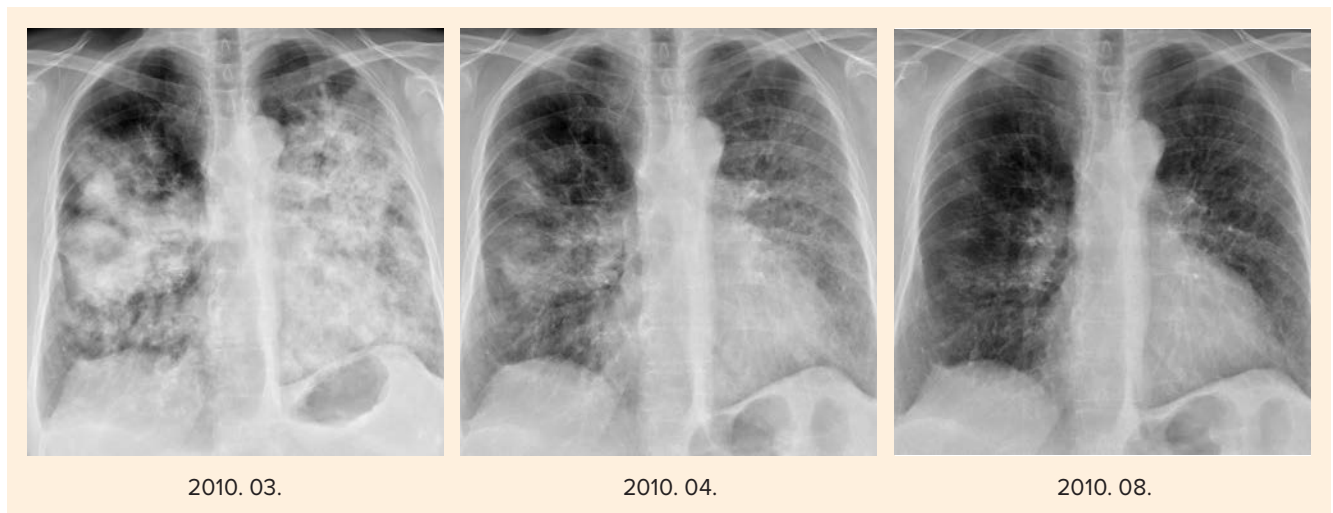
Moldvay J, Pápay J, Kovalszky I, Balázs G, Puskás R, Losonczy G. Gefitinib treatment in lung cancer – Rebiopsy, retreatment, remission. Hungarian Oncology 58:133–137, 2014

Keywords: lung adenocarcinoma, EGFR-TKI therapy, gefitinib, rebiopsy, retreatment

Levelezési cím: Dr. Moldvay Judit egyetemi docens, Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, Diós árok 1/C. Telefon: 355-9733, mobil: 06 30 253-8757, fax: 214-2498, e-mail: drmoldvay@hotmail.com

Közlésre érkezett: 2014. február 20. • Elfogadva: 2014. március 5.

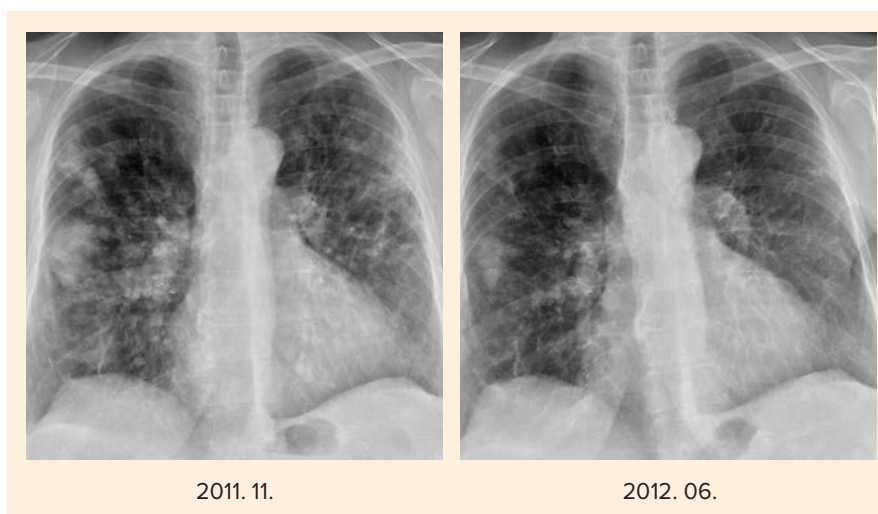
1. ábra. Gefitinibkezelés mellett látványos javulás jött létre



BEVEZETÉS

Éppen 10 éve, 2004 áprilisában jelent meg az interneten az a hír, mely szerint az EGFR aktiváló mutációja előrevetíti a gefitinibterápia iránti érzékenységet (1, 2). Ez a tény forradalmasította a tüdőrák gyógyszeres terápiáját, és paradigmaváltásra kényszerítette a pulmonológusokat és az onkológusokat mind diagnosztikus, mind pedig terápiás szempontból. A daganat molekuláris biológiai tulajdonságainak ismerete feltétlenül szükségessé vált a tüdő-adenocarcinómák esetében, beteggyógyászokhoz hozva ezzel a patológusok és molekuláris biológusok laboratóriumi munkáját (3–5). Mindemellett, a tüdőrák célzott terápiájának bevezetése elősegítette a klinikusok és radiológusok közti párbeszéd aktívává válását.

2. ábra. Docetaxelkezelés mellett parciális remisszió jött létre



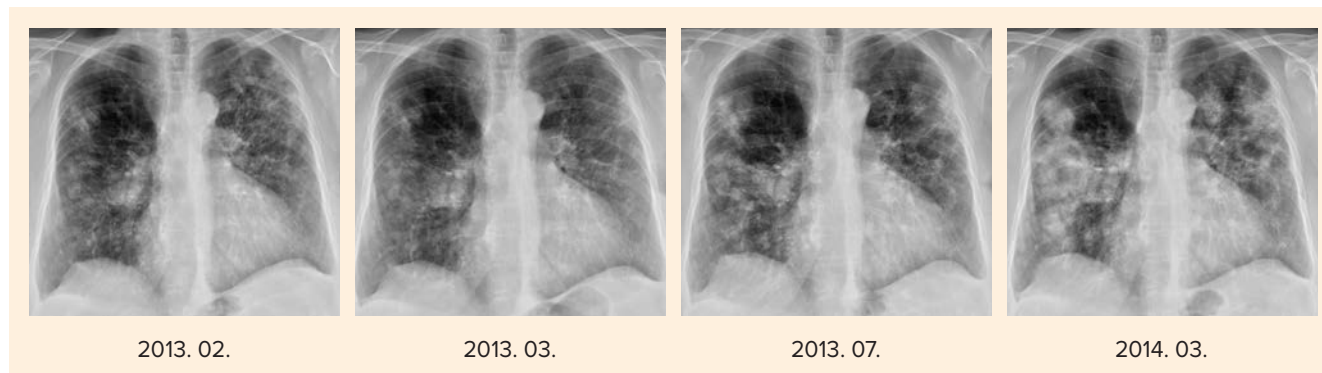
ESETISMERTETÉS

2008-ban, az akkor 75 éves nőbetegnél, dyspnoés panaszok háttérében bilaterális pulmonalis infiltrátum igazolódott. Az elváltozás, amelyből sebészi mintavétel történt, szövettanilag TTF-1-pozitív tüdő-adenocarcinómának bizonyult, helyenként bronchioloalveolaris differenciációval. Elsővonalbeli kemoterápiaként 2 kúra ciszplatin-gemcitabin kezelésben részesült, amit mellékhatások miatt a beteg nem kívánt folytatni. Abban az időben molekuláris teszt nem történt.

2010 márciusában valamennyi tüdőlebenyt érintő, kifejezett radiológiai progresszió volt megfigyelhető (1. ábra). A beteg minimális terhelésre is fulladt, a vérgáz jelentős hypoxiát mutatott (kapilláris pO_2 : 50 Hgmm). A légzésfunkció restriktív ventilációs zavarra utalt (FVC: 65%, FEV1: 54%), a diffúziós kapacitás ugyanakkor csak kismértékben csökkent (Dlco: 70%), ami az ismert tüdődaganat döntően lepidikus terjedésére utalt.

A korábban vett és archivált tumorminta molekuláris biológiai vizsgálata szenzitizáló EGFR-mutációt, exon 19 deléciót (delE746-A750) igazolt, ezért 2010 márciusától napi 1×250 mg gefitinibkezelés indult. Tekintettel arra, hogy a gyógyszer finanszírozása abban az időben még nem volt megoldott, a kezelés a gyártó támogatása révén valósult meg. Egy hónappal később jelentős reg-

3. ábra. Ismételt gefitinibkezelés mellett kezdetben parciális remisszió alakult ki, majd néhány hónap elteltével lassú, folyamatos progresszió figyelhető meg



resszió volt látható, 3 hónap után pedig komplett remisszió volt elérhető (1. ábra). A légzésfunkció és a vérgáz normalizálódott, a beteg tünet- és panaszmentessé vált. 12 hónapos komplett remisszió, majd 8 hónapos lassú progresszió után – 2011 novemberétől – 4 ciklus docetaxelkezelésben részesült (2. ábra). Ennek hatására átmeneti parciális radiológiai regresszió jött létre, azonban a kialakult perifériás neuropathia és jobb oldali nervus peroneus paresis jelentős életminőség-romlást okozott, és csak hosszas kezeléssel volt megszüntethető.

2012 decemberében újabb kifejezett progressziót tapasztaltunk, ezért bronchoscopos úton rebiopsziát végeztünk. A daganatszövet ugyancsak EGFR exon 19 deléció pozitívnak bizonyult.

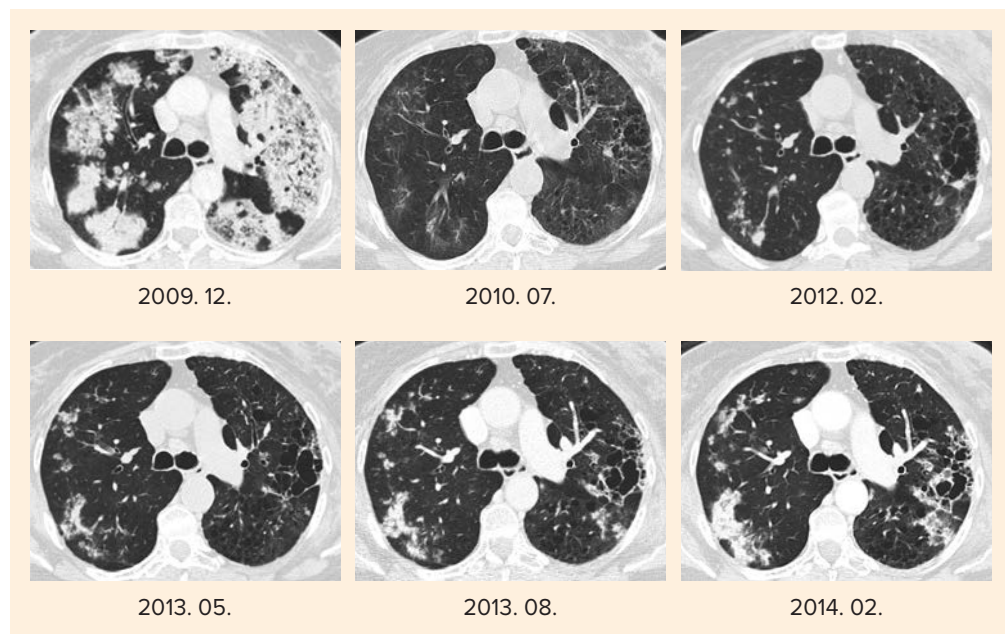
2013. februártól betegünk ismételt gefitinibkezelésben részesül tételes finanszírozás keretében (3. ábra). 5 hónapon át a mellkasröntgen és mellkas-CT parciális remissziót igazolt. 2013 júliusától igen lassú progresszió figyelhető meg, azonban a 3 havonta elvégzett mellkas-CT-k szerint ez nem meríti ki a RECIST szerinti progresszió kritériumait (4. ábra). Legutóbbi kontrollvizsgálata 2014 márciusában volt. A légzésfunkciós értékei kiválóak (FVC: 126%, FEV1: 114%), a diffúziós kapacitás 126%, a kapilláris pO_2 : 86 Hgmm. A radiológiai progresszió

ellenére tünet- és panaszmentes, fizikai és szellemi aktivitása meghazudtolja életkorát. A röntgen és a mellkas-CT szerint a tüdőparenchyma érintettsége még messze elmarad a 2010-ben, az első gefitinibkezelés megkezdésekor megfigyelhető képet.

MEGBESZÉLÉS

A bemutatott eset kapcsán számos diagnosztikai és terápiára vonatkozó kérdés merül fel. Progresszió fellépésekor lehetséges-e az ismételt citológiai és/vagy szövettani mintavétel elvégzése a beteg nagyobb megterhelése nélkül?

4. ábra. A mellkasi CT-felvételeken a több mint 4 éves periódus alatt kezdetben látványos javulás volt megfigyelhető, majd az utóbbi 2 évben lassú progresszió észlelhető. A legutóbbi kontrollvizsgálat során látható eltérés még messze elmarad a kezdeti kiterjedt, daganatos infiltrációtól



Endobronchialisán látható daganat esetén az elvárható diagnosztikus találati arány 90% körül mozog, azonban perifériás daganatoknál ez az arány 20–70% közé esik. A verifikáció sikeressége ilyenkor függ a daganat nagyságától, elhelyezkedésétől, rávezető hörgő jelenlététől, a vizsgáló gyakorlottságától és a beteg bronchosopia alatti együttműködésétől. Amennyiben ismételt mintavétel csak transthoracalis biopszia útján lehetséges, úgy gondosan mérlegelendő a nyereség/kockázat arány, különösen a PTX veszélye miatt. Agyi áttét vagy csontáttét esetén, amennyiben műtétre nem került sor, a pusztán a molekuláris státusz megismerése érdekében végzendő rebiopsziának nincs reális esélye. Ezzel szemben malignus mellkasi folyadék megjelenésekor rebiopszia szükségessége nem merül fel, hiszen a terápiás céllal lecsapolt pleurális folyadék rendszerint elegendő daganatsejtet tartalmaz sejtblokk elkészítéséhez, amely csaknem szövettani feldolgozást tesz lehetővé. Hasonlóképpen nem jelent érdemi plusz megterhelést a beteg számára egy jól tapintható nyirokcsomóáttét vagy egy subcutan metastasis megjelenésekor elvégzett aspirációs citológiai vizsgálat, ami által gyorsan juthatunk molekuláris analízisre alkalmas tumorsejtekhez.

Terápiás szempontból felmerülő kérdés, hogy vajon kik azok a betegek, akikben az EGFR-TKI visszaadása reális eséllyel – tehát ismételten tartós progressziómentes túléléssel – kecsegtet? Vajon e tekintetben prediktív faktor-e a kezdeti hosszú progressziómentes túlélés, az EGFR-mutáns tumorsejtek magas aránya, a szenzitizáló mutáció altípusa, illetve a de novo és/vagy a szerzett rezisztenciamutáció (pl. T790M) hiánya (6, 7)?

Milyen típusú/összetételű kemoterápiát alkalmazunk akkor, ha az ismételt EGFR-TKI-kezelésnek reális esélyét látjuk? Ismételt EGFR-TKI-kezeléshez ugyanazt a készítményt alkalmazzuk, vagy váltsunk (pl. gefitinib után erlotinib, vagy erlotinib után gefitinib következzen)?

Mellkasröntgenen is látványos és egyértelmű radiológiai regresszió esetén indokolt-e a 3 havonta elvégzett mellkas-CT, ami tartós remisszió esetén akár 4–6 CT-vizsgálatot is jelenthet (8)?

Progresszió esetén számít-e a progresszió sebessége (9)?

A progresszió megítélésében mennyire játszik szerepet a klinikai állapotrosszabbodás? Mennyire célszerű pusztán a radiológiai kép alapján kimondani a progressziót (10)? Betegünknek az ismételt gefitinibkezelés megkezdése utáni 5. hónapban megindult lassú progresszió mindössze radiológiai változást jelent, klinikailag tünet- és panaszmentes, légzésfunkciója és diffúziós kapacitása 120% körül mozog, vérgázértékei a normáltartományban vannak.

A progresszió megítélésékor – szemben a citotoxikus kemoterápiáknál kötelező érvénnyel alkalmazandó RECIST-kritériumokkal – mennyire kell figyelembe venni, hogy molekuláris célzott terápiáról van szó (9)? Mihez viszonyítva

mondja ki a radiológus a terápiás stratégiát alapjaiban meghatározó „progresszió”-t: a legutolsó képhez, a legelső képhez, a terápiás hatékonyság csúcspontján megfigyelt képhez viszonyítva?

Egy másik dilemma a primer tumorra vonatkozó komplett remisszió mellett kialakult – és csak egy izolált szervi, leggyakrabban cerebrális vagy ossealis metastasisra vonatkozó – progresszió esetén lép fel. Klasszikus példa erre a neurológiai tünetek kapcsán felismert agyi áttét. A kérdés egyrészt az, hogy valódi progresszióról van-e szó, hiszen nem minden esetben végeznek EGFR-TKI-terápia megkezdésekor agyi képalkotó vizsgálatot. Még ha történt is koponya-CT, annak szenzitivitása elmarad az MR-étől, így elképzelhető, hogy egy induláskor is meglévő kis áttét, pusztán a peritumoralis oedema fokozódása miatt okoz klinikai tüneteket és hívja fel magára a figyelmet. Még tovább menve: Ha az EGFR-TKI-terápia megkezdésekor valóban nem volt jelen agyi áttét, és az a primer tumorra vonatkozó komplett remisszió mellett alakult ki, akkor mi legyen a terápiás stratégia? Hagyjuk el az EGFR-TKI-kezelést, kockáztatva ezzel a primer tumor gyors fellobbanását, vagy folytassuk a molekuláris célzott kezelést, kiegészítve sztereotaxiás vagy teljes agyi besugárzással (11)? Európa gazdagabb részén ez utóbbit részesítik előnyben, hazánkban azonban ennek finanszírozása még nem megoldott.

Hasonlóképpen nem megoldott az esetünkben is bemutatott – és jelentős terápiás hatékonyságot mutató – ismételt EGFR-TKI-kezelés finanszírozása sem. Ez a terápiás megközelítés Ázsiában több éve elfogadott, de mára már Európa egyes országaiban is a napi rutin részét képezi (Solange Peters, Lausanne, Svájc – személyes közlés) (12–15). Vélhetően minden olyan betegnél, akinél látványos és tartós (>9 hónap) remisszió volt megfigyelhető, a daganat kiújulása esetén – beiktatva 3–4 kemoterápiás ciklust – érdemes mérlegelni az újabb mintavételt, és a szenzitizáló mutáció ismételt igazolása esetén megfontolandó az EGFR-TKI-kezelés újbóli alkalmazása.

Mindezek alapján felmerül a kérdés: mi a célterápia célja? A daganatsejtek pusztítása? A daganat féken tartása? Radiológiai regresszió elérése? Stabil betegség elérése? A beteg daganatmentességének elérése? A beteg tünetmentességének elérése?

A molekuláris célterápia fogalmával közel egy időben jelent meg a személyre szabott terápia fogalma. Kétségtelenül ez a jövő útja, ugyanakkor meg kell találni az egyensúlyt az adott beteg egyéni kórtörténete és a terápiás ajánlások gyakran általánosító útmutatása között.

ÖSSZEFOGLALÁS

A célzott terápiák a tüdőrákban szenvedők egy szűk csoportjában már bizonyítottak (16–18). Alkalmazásukkal nemritkán látványos javulás és tartós remisszió érhető el,

legtöbbször kiváló életminőségben (19). Szerencsés esetben a remisszió akár évekig is eltart, de előbb-utóbb bekövetkezik a progresszió, ami azonban sokszor csak a radiológiai státuszt érinti. Különösen abban az esetben, amikor a betegek további kezelése az életkor és/vagy a társbetegségek miatt citotoxikus kemoterápiával kockázatos lenne, pusztán a lassú radiológiai progresszió miatt elhagyni azt az EGFR-TKI-terápiát, amely még ilyenkor is eredményezhet tünet- és panaszmentes állapotot, rendkívül veszélyes, mert a tumor fellángolása következtében drámai állapotrosszabbodás léphet fel (20).

A molekuláris célzott terápia az onkológián belül nem csak az onkopulmonológia területét érinti. A fent említett kérdések megválaszolása vélhetően az onkológiai társszakmákban dolgozó kollégák számára is hasznos, gyakorlati segítséget nyújthat.

IRODALOM

- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129–2139, 2004
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497–500, 2004
- Pinter F, Papay J, Almasi A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 10:160–168, 2008
- Derecskei K, Moldvay J, Bogos K, Tímár J. Protocol modifications influence the result of EGF receptor immunodetection by EGFR pharmDx in paraffin-embedded cancer tissues. *Pathol Oncol Res* 12:243–246, 2006
- Moldvay J, Peták I. EGFR-tirozinkináz-inhibitorok alkalmazása tüdőrákban: szenzitivitás és rezisztencia. *Magy Onkol* 56:38–49, 2012
- Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. *Cancer* 119:4325–4332, 2013
- Zhao ZR, Wang JF, Lin YB, et al. Mutation abundance affects the efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitor readministration in non-small-cell lung cancer with acquired resistance. *Med Oncol* 31:810, 2014
- Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K, et al. Survival outcome assessed according to tumor response and shrinkage pattern in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *J Thorac Oncol* 9:200–204, 2014
- Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, et al. Volumetric tumor growth in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations during EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy: developing criteria to continue therapy beyond RECIST progression. *Cancer* 119:3761–3768, 2013
- Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer* 81:280–287, 2013
- Ho JC, Tam TC, Lam SK. Salvage therapy beyond targeted therapy in lung adenocarcinoma. *Semin Respir Crit Care Med* 34:837–844, 2013
- Song Z, Yu X, He C, et al. Re-administration after the failure of gefitinib or erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 5:400–405, 2013
- Tang C, Li X, Guo W, et al. How to make the choice in the retreatment of EGFR-TKI for advanced NSCLC patients who benefited from prior gefitinib therapy: the original drug or switching to a second EGFR-TKI? *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 16:345–352, 2013
- Oh IJ, Ban HJ, Kim KS, et al. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study. *Lung Cancer* 77:121–127, 2012
- Nishino K, Imamura F, Morita S, et al. A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment. *Lung Cancer* 82:299–304, 2013
- Savas P, Hughes B, Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis* 5(Suppl 5):S579–S592, 2013
- Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. *Lancet* 382:720–731, 2013
- Losonczy Gy. Előrehaladott és EGFR mutáns NSCLC gefitinib-kezelése – esetismertetés. *Med Thor* 65:455–460, 2012
- Schwab R, Pinter F, Moldvay J, et al. Modern treatment of lung cancer: case 1. Amplification and mutation of the epidermal growth factor receptor in metastatic lung cancer with remission from gefitinib. *J Clin Oncol* 23:7736–7738, 2005
- Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 17:6298–6303, 2011