

Bölüm 23

EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR RESEPTÖR MUTASYONU OLAN METASTATİK KÜÇÜK HÜCELİ DIŞI AKCİĞER ADENOKARSİNOMU HASTALARININ BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİ

Tolga KÖŞECİ

GİRİŞ

Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi olup, hastalığın gelişimindeki en önemli çevresel risk faktörü ise sigara kullanımı olarak yerini almıştır. Küçük hücre dışı akciğer kanseri(KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %85 ini oluşturmaktadır. KHDAK tanı anında genellikle iler evrede olmakta olup prognozu kötüdür. KHDAK histolojik alt tiplerinden en sık olarak adenokanser görülmektedir.

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tedavi planlamasında histolojik alt tipi, moleküler özellikleri ve tümör evresi çok önemli yer almaktadır. En sık görülen akciğer kanseri alt tipi küçük hücre dışı akciğer karsinomu(KHDAK) alt tipi olan adenokanserdir. Evre I,II,III akciğer kanseri tedavisinde küratif yöntemler uygulanmakta iken evre IV akciğer kanserlerinde palyatif sistemik kemoterapi tedavileri uygulanmaktadır

Son zamanlarda küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalarda moleküler yolların daha iyi anlaşılması sonucunda bu yolları hedef alan ajanların gelişimine yol açmıştır. Bu yollardan biri olan epidermal growth faktör reseptörüne (EGFR) ait mutasyonların saptanması sonucunda EGFR yi hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri(TKI) geliştirilmiştir.

EGFR YOLAĞI

EGFR transmembran reseptörü olup ERB ailesinin üyelerinden biridir. Bu reseptör ekstrasellüler ligand bağlayan domain, transmembran bir yapı ve intraselüler tirozin kinaz domain kısımlarından oluşmaktadır. Ligand gelip reseptöre bağlanınca ERB ailesi üyeleri (EGFR/HER-1, HER2, HER-3, HER-4) arasında dimeri-

Afatinib;

Oral yolla kullanılan bir diğer TKI olup ERB ailesi üyelerine irreversible olarak bağlanırlar. Özellikle ERB B1 (EGFR), HER2/ERBB2 ve ERBB4 bağlanarak etkinlik göstermektedir. Afatinib ile ilgili yapılan faz III çalışmalardan biride LUX LUNG 3 olup bu çalışmada birinci basamakta afatinib ile karboplatin-pemetrekset kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Çalışmaya toplam 345 hasta alınmıştır. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası PSK olarak belirlenmiş olup afatinib alan hastalarda ortalama PSK 13.6 ay iken sistemik kemoterapi alan hastalarda 6.9 ay olarak saptanmıştır. Objektif yanıt oranları ise afatinib alan hastalarda %56 iken kemoterapi alan hastalarda %23 olarak saptanmıştır. Semptomların progresyona kadar geçen süre ve yaşam kalitesindeki düzelme afatinib kolunda daha iyi olduğu gözlenmiştir (11).

Ayrıca afatinib tedavisinin nadir görülen EGFR mutasyonlarındada (S768I, L861Q, ve G719X)etkin olduğu gösterilmiştir (12).

Dacomitinib; ikinci jenerasyon TKI olup EGFR mutant hastalarda kullanılmaktadır. ERB ailesi üyelerinden EGFR, HER-2 ve HER-4 ü irreversible olarak inhibe etmektedir. Dacomitinib ile gefitinib birinci basamakta ARCHER 1050 çalışmasında karşılaştırılmıştır. Yapılan bu FAZ III çalışmaya 452 hasta alınıyor ve ortalama 22 aylık takip süresince dacomitinib alan hastalarda PSK'nın gefitinibe göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözleniyor (14.7 vs 9.2 ay) Grade 3-4 diyare ve dermatit gefitinib koluna göre dacomitinib alan hastalarda daha sık olarak saptanıyor (13)

SONUÇ

Günümüzde metastatik akciğer adenokanseri tanısı alan hastalarda tedavi planlamasında mutlaka EGFR, ALK ve ROS1 bakılması önerilmektedir. Bunlardan birinde mutasyon saptanması halinde hedefe yönelik TKI tedavileri uygulanmaktadır. EGFR mutasyonu olan hastalarda birinci basamak tedavide erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib ve dacomitinib tedavileri önerilmektedir. Bunlardan afatinibin EGFR yolağında nadir görülen bazı mutasyonlardada etkili olduğuda unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37.. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2000;103:211-25
2. Zhang X, Gureasko J, Shen K, et al. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. Cell 2006;125:1137-49
3. Langer CJ Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation positive non small cel lung

- cance: is afatinib better or simply newer Abramson Center University of Pennsylvania, Philadelphia, PA..
4. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf (Accessed on April 23, 2018)
 5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS, FLAURA Investigators Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med*. 2018;378(2):113. Epub 2017 Nov 18
 6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57
 7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non– small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8
 8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJ-TOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
 9. 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-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239. Epub 2012 Jan 26.
 10. 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 Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1877-83. Epub 2015 Jul 3.
 11. 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(27):3327. Epub 2013 Jul 1
 12. Afatinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/201292s014lbl.pdf (Accessed on June 20, 2019).
 13. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454. Epub 2017 Sep 25.