

## Zaujímavosti zo zahraničnej literatúry

### Dlhodobá bezpečnosť a prežívanie pri gefitinibe u vybraných pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc: výsledky z US IRESSA programu klinickej dostupnosti

Long-Term Safety and Survival With Gefitinib in Select Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results From the US IRESSA Clinical Access Program

Hirsch FR, Sequist LV, Gore I, et al.

Cancer. 2018 Mar 26. doi: 10.1002/cncr.31313. [Epub ahead of print]

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(2):150

#### Abstrakt

**Východiská:** Toto je prvá správa o dlhodobej (> 10 rokov) bezpečnosti, tolerancii a o prežívaní u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC), ktorí dostávali liečbu gefitinibom, inhibítorom tyrozínkinázy receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR).

**Metódy:** U pacientov s pokročilým NSCLC (N = 191), ktorí vstúpili do programu klinickej dostupnosti IRESSA (ICAP) (jún 2011 až január 2013) a predtým získali klinický prínos z liečby gefitinibom (vrátane pacientov, ktorí dostávali gefitinib od roku 2001), bola urobená analýza vedľajších udalostí (AE, adverse events) pri liečbe. V podskupine pacientov (n = 79) bol realizovaný retrospektívny prehľad záznamov s cieľom získať údaje o demografii, bezpečnosti a prežití.

**Výsledky:** Sedemdesiatpäť zo 191 pacientov (39 %) zostávalo v septembri 2016 na dlhodobej liečbe gefitinibom. Celkovo boli hlásené závažné AE (SAE, serious adverse events) u 64 pacientov (34 %), z ktorých väčšina bola pripísaná základnému ochoreniu alebo komorbidity, iba 3 pacienti (1,6 %) mali SAE, ktoré sa považovali za pravdepodobne súvisiace s gefitinibom. V retrospektívne vyhodnotenej podskupine bolo 70 % pacientov žien; 58 % bolo bývalých fajčiarov a 30 % bolo nikdy nefajčiacich, 56 % bolo diagnostikovaných s adenokarcinómom a 13 % bolo diagnostikovaných so skvamóznym karcinómom. Hoci status mutácie EGFR bol testovaný len u 17 pacientov (22 %), predpokladalo sa, že väčšina nádorov bola pozitívna na mutáciu EGFR. Medián trvania liečby gefitinibom bol 11,1 roka (7,8 roka pred a 3,5 roka počas ICAP) s 10-ročnou a 15-ročnou mierou prežitia 86 % a 59 % v danom poradí, od začiatku liečby.

**Záver:** Podskupina pacientov s NSCLC a dlhodobým prežívaním pri liečbe gefitinibom mala vynikajúci dlhodobý bezpečnostný profil. Hoci sa predpokladá, že väčšina nádorov u týchto pacientov mala mutácie EGFR, plánujú sa molekulárne štúdie dostupných nádorových vzoriek na zistenie znakov, ktoré predpovedajú dlhodobé prežitie.

#### Komentár

Výnimočný článok, výnimočné údaje – súbor 79 pacientov s pokročilým NSCLC a s 10-ročnou mierou prežitia 86 %. Nič podobné doteraz nebolo publikované. Myslím, že z abstraktu pre „nezasvätených“ nie je celkom jasné, ako súbor vznikol. Preto krátka história gefitinibu – prvého tyrozínkinázového inhibítora EGFR – podľa aktuálneho článku (1). V USA FDA registrovala liek v roku 2003, keď ešte neboli známe mutácie EGFR, na základe odpovedí na liečbu pri pokročilom, predliečenom NSCLC (približne 10 %) po zlyhaní prvej línie liečby kombináciou na báze platiny a druhej línie s docetaxelom. Od roku 2001 však pacienti liek dostávali v programe dostupnosti alebo v klinickom výskume. V roku 2005 boli publikované výsledky randomizovanej štúdie fázy III ISEL, v ktorej gefitinib nepredlžil celkové prežitie pri pokročilom predliečenom NSCLC (2). FDA následne zmenila svoje rozhodnutie a gefitinib na komerčnej báze mohli ďalej dostávať iba pacienti, ktorí z už prebiehajúcej liečby mali benefit, noví pacienti do liečby v klinickej praxi nemohli byť zaradení. V roku 2011 výrobca gefitinib stiahol z trhu v USA a pacienti, ktorí stále zostávali na gefitinibe, mali liek v rámci ICAP (programu klinickej dostupnosti lieku). A iba na

okraj, v júli 2015 FDA schválila gefitinib na liečbu pokročilého NSCLC v prvej línii u pacientov s EGFR mutáciami senzitivizujúcimi k liečbe. Aktuálny článok je venovaný unikátnej skupine pacientov, ktorá sa zúčastnila na programe ICAP, t. j. skupine dlhodobo liečených pacientov, z ktorých niektorí začali liečbu ešte v roku 2001. V každom prípade ide o veľmi zaujímavú skupinu – jednak predlžku prežitia a dobrú toleranciu dlhodobej liečby a jednak, ako zdôrazňujú autori, pre možnosť využiť nádorové vzorky z tejto výnimočnej skupiny pacientov na pátranie po ich charakteristikách a nových prediktívnych faktoroch (1). A nakoniec, práca naznačuje, že možno predsa existuje šanca, aj keď veľmi malá (ak zväžeme možný počet pacientov liečených gefitinibom v celých USA) na kuratívnu liečbu pokročilého NSCLC pomocou EGFR-TKI.

#### Literatúra

1. Hirsch FR, Sequist LV, Gore I, et al. Long-Term Safety and Survival With Gefitinib in Select Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results From the US IRESSA Clinical Access Program (ICAP). Cancer. 2018 Mar 26. doi: 10.1002/cncr.31313. [Epub ahead of print].
2. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366(9496):1527-1537.

#### Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie  
Špecializovaná nemocnica  
sv. Svorada Zobor  
Kláštorská 134, 949 88 Nitra  
berzinec@snzobor.sk

