



## **Prediktív és prognosztikus markerek**

### **a tüdő adenokarcinómában -**

## **Az EGFR, KRAS mutáció státusz és a csontmetasztázisok összefüggései**

**PhD. Tézis**

**dr. Bittner Nóra**

**Témavezető: dr. Géczy Lajos PhD.**

**PTE, ÁOK**

**DOKTORI ISKOLA**

**Országos Onkológiai Intézet**

**Budapest**



**2015.**

**Prediktív és prognosztikus markerek a tüdő  
adenokarcinómában-**  
**Az EGFR, KRAS mutáció státusz és a csontmetasztázisok  
összefüggései**

**PhD Tézis**

**dr. Bittner Nóra**

**PTE, ÁOK**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Vezető: dr. Komoly Sámuel, egyetemi tanár**

**Sebészet és határterületei program**

**Programvezető: dr. Horváth Örs Péter, egyetemi tanár**

**Készült az Országos Onkológiai Intézetben**

**Témavezető: dr. Géczi Lajos PhD.**

**2015.**

## 1. BEVEZETÉS

A tüdőrák világszerte vezető halálok a daganatos mortalitás között, és ez a növekvő szám vetette fel a további klinikai kutatások szükségességét. A molekuláris patológiai módszerek fejlődése lehetővé és szükségessé tette a kemoterápiás szerek iránti érzékenység és az egyes mutációk meghatározását. Különösen az úgy nevezett "driver mutációk" meghatározása vált különösen fontossá az új célzott (target) terápiák alkalmazhatóságának tükrében.

A nem kissejtes tüdőrák ( NSCLC) kezelésében a legfontosabb változást az új patológiai osztályozás és a molekuláris célzott terápiák megjelenése okozta, melyek közé sorolandók a monoklonális antitestek és a kis molekula súlyú tirozin kináz (TK) gátlók.

Előrehaladott esetben a gyógyulási esély kevesebb mint 3 %, de a túlélési idő növelése elérendő cél lehet. Pár évvel ezelőttig a citotoxikus kezelések alkalmazásával a tüdőrák túlélése kezelt betegek esetében is csak 10-12-hónap volt csak, az új terápiás lehetőségekkel ez az idő 24-36 hónapra nőtt. Ezeket az eredményeket az új célzott terápiák alkalmazásával sikerült elérni. Ennek megfelelően az előrehaladott tüdő adenokarcinóma esetében az EGFR mutáció és az EML-4 ALK génátrendeződés kimutatása a napi klinikai gyakorlat részévé vált.

### **Csontmetasztázisok és a mutációk összefüggései:**

A csontmetasztázis jelenléte a leggyakoribb távoli metasztázis a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetében. Az előrehaladott betegség lefolyása során 30-40% -ban kifejlődik. Azon túl, hogy számos életminőséget csökkentő hatása van - csontfájdalom, patológiás fraktúra, gerincvelő és ideggyök kompressziós fájdalom - az életet veszélyeztető hiperkalcémia is kialakulhat. Korábban a csontmetasztázis kezelésével NSCLC esetében kevésbé foglalkoztak a nagyon rövid életkilátás miatt (6 hónap). A terápiás lehetőségek változásával, a platina alapú kemoterápia, majd az EGFR TK gátló kezelések bevezetésével jelentősen megnőtt a túlélési idő. A csontmetasztázis igazolása több módon történhet, hagyományos rtg, csont izotóppal, CT, MR PET/CT vizsgálattal, és biopsziával. A csontmetasztázis és a csonttörési kockázat (SRE) előfordulásának gyakoriságát feltáró vizsgálatok megállapították, hogy a férfiaknál, dohányosoknál, többségében nem adenokarcinómánál és EGFR TK-gátló kezelés

nélkül nagyobb arányban jelentkezett a csontmetasztázis és SRE. EGFR mutáció nélkül és így EGFR TK-gátló kezelés nélkül, szignifikánsan magasabb a SRE előfordulása, ( $P=0,02$ ) így prediktív faktornak tekinthető. A betegek kezelésében citotoxikus kemoterápiát és az EGFR mutációt hordozóknál EGFR TK- gátló kezelést alkalmaztak. Az EGFR és a csontmetasztázis kialakulásának mechanizmusában egy nem várt jelenséget figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban. A citosztatikus kezelésben részesült előrehaladott tüdő daganatos betegeknél magasabb arányban alakult ki SRE mint az EGFR TK- gátlókat szedőknél, feltehetően azért mivel a citotoxikus kemoterápia csonttömeg veszteséget okoz. Új megfigyelés, hogy az oszteoblasztos metastázis az EGFR mutáns betegek csoportjában alakul ki. Ez a megállapítás tette szükségessé az oszteoblasztos és az oszteoklasztok metastázisok megjelenésének külön vizsgálatát. Korábban az oszteoblasztos metastázist a tüdődaganatokban ritkán észlelték, azonban mostanában egyre gyakrabban, leginkább az adenokarcinómas betegeknél.

#### **Az EGFR TK gátlók és a csontremodeling elméleti összefüggései**

a: Direkt tumor növekedés gátlás - különösen az EGFR mutáns esetekben apoptózis indukcióval.

b: A mezenhímális őssejtek, a sejtek által szabályozottan pro- oszteogén faktort termelnek.

c: A gefitinib megindítja az oszteoblasztok differenciálódását a mezenhímális őssejtekből, gátolja a human csontvelői sejtekben az oszteoklasztok differenciálódását, így az EGFR TK gátló kezelés elősegíti az oszteoblaszt képzést.

d: Csökkenti a pro-angiogén faktor szekrécióját a tumorban és a mezenhímális őssejtben egyaránt. Az oszteoblasztos metastázis jelenléte illetve az előzetes oszteolitikus metastázisból oszteoblasztossá történő átalakulás fontos prediktív faktora az EGFR TK-gátló kezelésnek.

A dolgozatban 2008. január 1. és 2010. december 31 között, három év előrehaladott, 224 tüdő adenokarcinómás betegeinek retrospektív adatait dolgoztuk fel a klinikai paraméterek, mutáció státusz és a csontmetasztázisok és a túlélés összefüggésében. Ezek alapján beigazolódott, hogy az EGFR, KRAS mutáció az EGFR TK gátlók hatékonyságát befolyásoló

prediktív tényező és a betegség lefolyásában prognosztikus tényező, de a csontmetasztázisok megjelenését nem jelzik előre. A csontmetasztázis önálló prognosztikai jel, mely a betegség rossz prognózisára utal.

A nemdohányzók daganatképződése eltér a dohányzó betegektől és ennek már a választandó terápiában is jelentősége van. A tüdőrák heterogen tumor. A molekuláris patológiai jellemzők egy része prediktív a gyógyszeres kezelésre és prognosztikus jelentőségű a betegség kimenetelére is.

Értekezésemben összefüggést keresek az adenokarcinómás betegek mutáció statusa és a csontmetasztázisok megjelenése között.

### **Az irodalmi adatok alapján tett megállapítások, melyek a hipotézis felvetéséhez vezettek:**

1, A tüdődaganatok több mint 60%-a előrehaladott, azaz III/B-IV stádiumban kerül felfedezésre. A leggyakoribb metastázisok az ellenoldali tüdő, a máj és a csont metastázisok 30-60%-ban már a felfedezés pillanatában jelen vannak.

2, Megfigyelés, hogy a tüdőtumorerő esetében a csontmetasztázisok megjelenésével felgyorsul a tumor progresszió, lerövidül a túlélés, szemben a hormon érzékeny emlő és prostata daganatokéval, ahol hosszú túlélés várható.

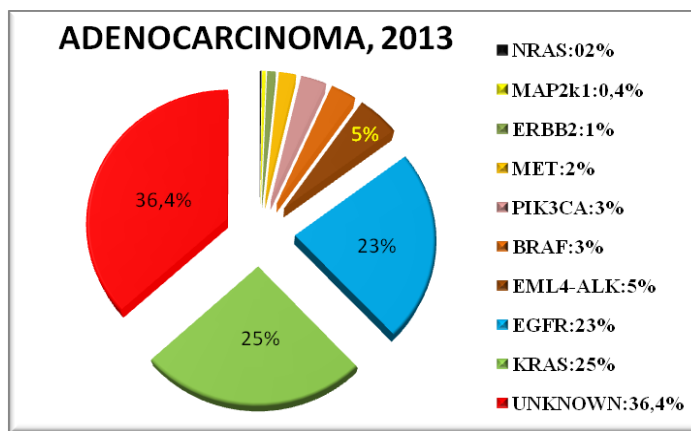
3, A driver mutációk jelenlétében a tüdődaganatok gyorsabb progressziója észlelhető. Az EGFR TK gátló kezelések bevezetésével az inoperabilis tüdődaganatos betegeknél is jelentős túlélés érhető el, és a mutáció status meghatározásával megjósolható a kezelésre adott hatékonyság ( prediktív marker) és a betegség lefolyására való prognózis (prognosztikus marker).

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

I, A három éves beteganyag retrospektív felmérésében összefüggést keresünk arra, hogy az EGFR, KRAS mutáció státusz milyen módon alakul dohányzás hatására.

II, Van-e összefüggés az EGFR KRAS mutációs státusz és a csontmetasztázisok megjelenése között és ennek prediktív és /vagy prognosztikus jelentősége van-e.

III, Hogyan alakul a betegek életkilátása, túlélése a citotoxikus kemoterápia vagy az EGFR TK-gátló kezelés hatására.



1. Ábra: A tüdő adenokarcinoma esetében eddig igazolt mutációk

A nem kissejtes tüdőrák ( NSCLC) a szövettani jellemzők alapján osztályozható. Az adenokarcinómák esetében számos, a daganatos progressziót felgyorsító úgy nevezett “driver mutáció” mutatható ki. Ezek a mutációk együttesen nem fordulnak elő, kölcsönösen kizárják egymást, ezalól egyedül a *PIK3CA* mutáció kivétel.

## 3. A TÜDŐ ADENOKARCINÓMA TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

### 3.1. Citotoxikus kemoterápia:

Jelenleg a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az első választású kezelés az inoperábilis, III/B- IV stádiumú betegeknél a platina alapú ( cis/carbo) kemoterápia egyéb aktív másod vagy harmad generációs szerekkel kombinálva (paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin, pemetrexed). A betegség stabilizálódása esetén ( SD) a fenntartó ( maintenance) terápiával további túlélési előny érhető el.

### 3.2. Biológiai célzott terápiák:

Az úgy nevezett “ driver” mutációk a sejtmagban egy speciális jelátvitel révén a daganat proliferációját és túlélését serkentik “driver” mutációt igazoltak NSCLC esetében.

A target terápiák kombinálásának célja, hogy megakadályozza a monoterápiában észlelt rezisztencia kialakulását. Ezt a hatást a kombináció során elért additív vagy szinergista hatással érik el, befolyásolva az angiogenezist az apoptózist, a tumorgenezist és a tumor növekedést.

#### **3.2.1. Az NSCLC különböző jelátviteli útvonalai: Az EGFR jelátviteli út:**

Az EGFR szomatikus mutáció gyakoribb a nőkben, az ázsiai populációban és a nemdohányzók körében, és az adenokarcinóma lepidicus alcsoportjában. Az EGFR mutáció a nem kissejtes tüdőrákos betegek kb. 10-15 % -ban található a kaukázusi ( fehér) és 20-50 % -ban a kelet-ázsiai betegek körében. Adenokarcinómában a mutációk legnagyobb arányban a gén 18-21-es exonjában mutathatók ki. Ezek a mutációk három nagy csoportba osztályozhatók: exon 19-es deleció, exon 20 insertió, és exon 18-21-es mutáció. A leggyakoribb az exon 19 és az exon 21- es mutáció. Bizonyított, hogy az EGFR mutáció összefügg a Tirozin Kináz (TK) gátlókra adott terápiás válasszal. A legtöbb EGFR mutációt adenokarcinómában mutatták ki (19). A KRAS –nak kulcsszerepe van az EGFR jelátvitelben. KRAS mutáció igazolható 25-35%-ban a TK gátló kezelésre nem reagáló betegeknél. A KRAS mutáció olyan onkogén mutáció amely az adenokarcinóma differenciálódása során korán alakul ki. A KRAS mutáció gyakoribb dohányosoknál. Ez a mutáció 17%-ban az Afro-Amerikai betegeken és 26% -ban a Kaukázusi betegeken mutatható ki .

A KRAS mutáció rossz prognosztikus faktor, azonban nem független prediktora az EGFR –TK gátló vagy kemoterápiás kezelésnek, tüdődaganat esetében. Az EGFR mutáció szignifikáns prediktív faktora az EGFR TK gátló kezelésnek .

#### **Az EGFR mutáció és a gógyszer rezisztencia**

A betegek kb. 30% nál nem alakul ki tumorválasz az EGFR mutáció ellenére , de kb 5%-nál komplett terápiás válasz alakul ki. A legtöbb driver mutáció jelen van a rezisztens tumorokban. Az EGFR mutáció, az ALK gén átrendeződés, és a KRAS mutációk ritkán

mutathatók ki együtt a terápia naiv NSCLC-s daganatokban, többnyire kölcsönösen kizárják egymást. Az EGFR TK gátlókkal szemben kialakult szerzett rezisztencia a metasztatikus betegeknél elvitathatatlan. Az átlagos PFS 10-16 hónap. A napi gyakorlatban éppen a gyógyszer rezisztencia kialakulás a legfőbb probléma. Az elsődleges és a másodlagos EGFR TK gátlókkal szembeni rezisztencia mechanizmusokat külön kell választani.

#### **4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

A feldolgozás során 2008.01.01. és 2010.12.31 között összesen 224 tüdő adenokarcinómás beteg adatait dolgoztuk fel a retrospektív analízis során. A betegek megoszlása: 113 beteget a Pécsi Tudomány Egyetem I.sz Belgyógyászati Klinika Tüdőosztályának betegeiből, és 111 beteget az Országos Onkológiai Intézetben ellátott tüdőtümoros betegekből választottuk ki. A homogén betegcsoport kialakításának érdekében a feldolgozásban az előrehaladott, IIIB/IV. stadiumú adenokarcinómás betegek adatait használtuk fel. A 224 feldolgozott beteg túlélési adatainak zárása: 2013.05.31.

##### **A feldolgozás során kigyűjtött klinikai paraméterek:**

- Életkor
- Nem
- Dohányzás
- Diagnózis ideje
- Mintavétel módja ( Citologia, szövettan)
- EGFR status
- KRAS státus
- Stádium( IIIB/IV)
- Metasztázisok száma, kimutatása
- Csontmetasztázis kezelése: Bisphosphonat, irradiáció, BSC
- Kezelések ( első, másod, harmadvonal)
- Társbetegségek
- Túlélés



## **A feldolgozott adatok kiértékelése:**

### **4.1. Demografiai adatok**

A feldolgozott 224 beteg megoszlás a következő: 108 ( 48%) nő és 116 (52%) férfi volt.

#### **A betegek átlag életkora: 60,54 év volt (39-85)**

Ezek az adatok is alátámasztják, hogy a tüdődaganat esetében a korábbi jelentős férfi dominancia csökken és emelkedik a nők megbetegedési aránya, és ez a változás különösen az adenokarcinóma és fiatalabb kor esetében figyelhető meg. A változás hátterében a nők körében elterjedt "light" cigaretták kóroki szerepe is feltételezhető.

### **4.2. Mintavétel**

A diagnózis felállításához 83 esetben (37%) citológia és 141 esetben (62%) szövettani mintavétel segített. Ebben az esetben a mutációs status meghatározása leginkább szövettani mintavételből valósítható meg.

### **4.3. Dohányzási szokás**

A 224 betegből 156 (70%) beteg dohányzott. A feldolgozásban résztvevő 116 férfiből a többség 87 (75%) dohányos volt, míg 29 férfi (25%) nem dohányzott. A feldolgozásban résztvevő 108 nő esetében 69 (64%) dohányzott és 39 (36%) nem volt dohányos. Ezek az adatok korrelálnak a dohányzás és a tüdőrák nagyon szoros összefüggésével. Ismert irodalmi adat, hogy a dohányzás nem csupán a krónikus légzőszervi megbetegedések, de a tüdőrák valamennyi típusának kialakításában az elsődleges rizikó tényező. A molekuláris patológia eredményeinek ismerete óta beigazolódott, hogy a dohányzás a karcinogenezisben fontos és korán kialakuló KRAS mutáció kialakításában teljesen eltérő módon aktiválódik. Az adatok azt is jól tükrözik, hogy a nők körében a dohányzási arány jelentősen emelkedik, ami az úgy nevezett "light" cigaretták elterjedésével is magyarázható. Az ebben található aromás anyagok különösen az adenokarcinóma kialakulását segítik elő.

#### **4.4. Mutációs arányok**

A hazai gyógyszerfinanszírozási szabály szűkíti a célzott terápiában alkalmazható gyógyszerek felhasználási lehetőségeit. Ezeket a szempontokat is figyelembe véve a speciális EGFR TK gátló kezelés feltétele a KRAS vad status volt, ezért ez a meghatározás kapott nagyobb prioritást. A feldolgozás idején az EGFR TK gátlók alkalmazása még csak a második és harmadvonalban volt elérhető. Az EGFR 19 és 21 mutáció vizsgálata az összes 224 betegből 117 (52%) esetben készült, ebből 56 (25 %) esetben mutáció igazolódott, míg 61 (27%) esetben vad típus volt. A hazai gyakorlatban az EGFR TK gátló erlotinib másodvonalban történő alkalmazásának feltétele a KRAS mutáció hiánya (vad típus) dominálón KRAS meghatározás történt a 224 betegből: 187 ( 84%) esetben. Mutáció volt igazolható 104 (55%) esetben, ami az EGFR –TK gátló kezelést kontraindikálta és 83 (44 %)-ban volt az EGFR TK gátló kezelést lehetővé tevő vad típus.

#### **4.5. Társbetegségek**

A tüdődaganatos betegek kezelési lehetőségeit nem csupán a daganat kiterjedése és szövettani típusa határozza meg, de jelentős mértékben befolyásolja a betegek általános állapota, egyéb belgyógyászati betegségük is. A feldolgozásban ezért a hazai morbiditási adatokat figyelembe véve, a leggyakrabban előforduló ISZB, Diabetes mellitus, hipertónia, COPD előfordulását vettük figyelembe. 154 (69%)betegnél volt megjelölt társbetegség, 70 (31%) betegnél nem volt erre vonatkozó adat. A hipertónia volt a leggyakrabban előforduló társbetegség, összesen 54 betegnél, férfiaknál és nőknél egyaránt, megelőzve a tüdőbetegek között gyakori COPD-t , ami 50 esetben fordult elő. A felmérésben az ISZB 34 (15%) állt a harmadik helyen és a diabetesz 16 beteggel a negyedik gyakorisággal volt megjelölve.

#### **4.6. Kezelési lehetőségek**

##### **4.6.1. Első választású kezelés**

A citotoxikus kezelésben a feldolgozás idején a III/B-IV-s stádiumú betegségben alkalmazott kezeléseket vettük figyelembe: bevacizumab+paclitaxel (42), gemcitabin+ciszplatin (68),

gemcitabin+carboplatin (26), paclitaxel+carboplatin (21), pemetrexed+ciszplatin (31), docetaxel+ ciszplatin (23), gemcitabin (7). Első választású kezelést valamennyi III/B-IV stadiumú, összesen 224 beteg kapott, 116 férfi és 108 nő. Ez az adat arra utal, hogy valamennyi beteg állapota a társbetegségeket, szervfunkciókat is figyelembe véve ECOG : 0-2 között mozgott, ami a citotoxikus kemoterápiás kezelések megkezdését lehetővé tette .

#### **4.6.2. Második választású kezelés**

A második választású kezelésben 85 beteg ( 38%) részesült. 36 férfi és 49 nő. Látható, hogy a második választású kezelésre a betegek kevesebb mint 40%-a jut. Ennek oka részben a daganatos kiterjedés mértéke, elhalálozás, részben a betegek általános állapotának leromlása, és nem elhanyagolható módon a romló életminőség miatt a betegek további kezelést elutasító magatartása. Mivel a feldolgozáskor a hatályban lévő törzskönyvezési és OEP támogatási szerződések alapján rendelkezésre álló gyógyszer felírási szabályokat vettük figyelembe, a KRAS vad típusú betegenél erlotinib kezelést alkalmaztunk 38 betegnél ( 17%) . Ezt követte a multitarget antifolát, pemetrexed alkalmazása. Docetaxel monoterápiában 10 beteg és paclitaxel+ carboplatin kezelésben 3 beteg részesült.

#### **4.6.3. Harmadik választású kezelés**

A harmadik választású terápiára csupán a betegek 18%-a került. Itt szintén a betegség progressziója, elhalálozás és a betegek általános állapotának leromlása, és a kezelés folytatásának elutasítása szerepelhet. A 41 betegből nagyobb többség nő volt (23) , és 18 férfi. Ebben a betegcsoportban 19 beteg részesült erlotinib kezelésben, 14 betegnél pemetrexed és 8 betegnél docetaxel kezelés volt a választott gyógyszer.

### **4.7. Metasztázisok megjelenése**

A tüdődaganatok esetében jól ismert, hogy már a feldolgozás pillanatában csaknem 60%-ban távoli metastázis igazolható. A feldolgozott beteganyagban a 224 betegből 174 esetben ( 78%) igazolódott a távoli metastázis. Legnagyobb arányban 72 betegnél (42%) legalább egy csontmetasztázis volt, 42 betegnél( 24%) agyi metastázis, 28 esetben ( 16%) májmetasztázis igazolódott. Az agyi és csontmetasztázis együttes előfordulása 32 betegnél

volt megfigyelhető. Az agyi metasztázisok megjelenése a komplex terápia ellenére gyorsan elhalálozáshoz vezet. A csontmetasztázisok a kimutatás után ugyan lassabban progrediálnak, de megjelenésük jelentősen rontja a betegek életminőségét, elsősorban a fokozódó és egyre nehezebben uralható fájdalom miatt.

#### **4.7.1.Csontmetasztázisok megjelenése az EGFR status szerint a feldolgozott betegek között**

A csontmetasztázis igazolása az alábbiak szerint történt:

Csontizotóp vizsgálat :75%      Computer Tomograph (CT) :23%      Rtg: 2%,

A feldolgozott 224 betegnél 174 esetben igazolódott távoli metasztázis. 42%-al a csontmetasztázis a leggyakoribb, ezt követi az agyi metasztázis előfordulása 24%-al. Az agyi és csontmetasztázis együttes előfordulása 18%-ban észlelhető. Máj metasztázis csupán 16%ban volt kimutatható. A csontmetasztázisok léte, főként a fájdalom és a csonttörések veszélye miatt az életminőséget jelentősen befolyásolja. A kezelésben komplex terápia alkalmazható a beteg klinikai tünetei szerint. Legnagyobb arányban a csontremodelinget befolyásoló bisphosphonat kezelést alkalmaztuk, 36%-ban. A fájdalom csillapító hatással is bíró palliatív irradiációt 12%-ban, kombinációjukat 20 %-ban, és a csupán betegek panaszait enyhítő tüneti terápiát (BSC) alkalmaztunk 32%-ban. Tekintettel arra, hogy az EGFR mutációs státus már számos prospektív klinikai vizsgálat szerint bizonyítottan prognosztikus és prediktív faktor is az adenokarcinómák esetében, összefüggést kerestünk a csontmetasztázisok megjelenése és az EGFR mutációs státus között. A csontmetasztázissal rendelkező 72 betegnél szinte kiegyensúlyozott arányban 38 betegnél mutáció igazolódott, 34 esetben nem volt mutáció. A csontmetasztázissal nem rendelkező 152 betegnél hasonló arány volt, 78 beteg volt mutációt hordozó és 74 vad típus.

**I.Megállapítás:***Ezek alapján megállapítható, hogy nincs szignifikáns eltérés a csontmetasztázis megjelenése és az EGFR mutációs status között(  $p=0,59$ ).*

#### **4.7.2.Csont és agyi metasztázisok megjelenése KRAS status szerint a feldolgozott betegek között**

A tüdődaganatok kialakulása többlépcsős folyamat, amikor a normál tüdőszövet számos genetikai és epigenetikai abnormalitást akkumulál, ami a sejtek malignus átalakulásához vezet. Az egyik legfőbb jelátviteli út a dohányzással összefüggő KRAS mutáció kialakulása, a másik fontos jelátviteli út a túlnyomórészt nemdohányzók körében kialakult EGFR mutáció aktiválódása. A KRAS mutáció tehát dohányosoknál nagyobb arányban fordul elő, és itt szinte kizárható az EGFR TK gátló gyógyszerekre való érzékenység. Ezek alapján elemeztük a KRAS mutáció status és a csontmetasztázisok megjelenését is. A feldolgozott beteg anyagban a 72 csontmetasztázisos betegből 44 esetben (62%) mutáció volt igazolható és 28 esetben (38%) nem volt igazolható mutáció. A csontmetasztázissal nem rendelkező betegek nagyobb részében 85 betegnél (56%) nem volt KRAS mutáció igazolható. 32 betegnél a csontmetasztázisok és az agyi metasztázisok együttes, előfordulását észleltük. Ezen betegek közül, az együttes metasztázis előfordulását 60%-ban, 19 betegnél észlelték akik a KRAS mutációt hordozták, szemben a vad típus 40 %-val. A duplex metasztázis előfordulása jelentősen csökkenti a betegek életminőségét és életkilátásait

**II.Megállapítás:** *A feldolgozás eredménye szerint a csontmetasztázis dominálón, 60%-ban a KRAS mutáns, dohányos betegeknél igazolódott, akiknél a a hatályos OEP szabályok alapján EGFR TK-gátló célzott terápia nem is adható.*

A nemdohányzók körében alacsonyabb volt a csontmetasztázis előfordulása (40%), és döntően, 56%-ban, a KRAS mutációval nem rendelkező, vad típusú betegeknél volt ez az alacsonyabb arány. A gyógyszerfinanszírozási szabályoknak megfelelően ezek a betegek részesülhettek EGFR TK gátló kezelésben. Az irodalmi adatok szerint ebben az esetben a célzott biológiai terápia, EGFR TK gátló kezelés a csontremodelingre is hatással bír, az oszteoklasztos metasztázisok oszteoblasztossá alakulásában, valamint fájdalom csillapító hatása is jelentős.

#### 4.8. Túlélési adatok

A 2008. január 1 és 2010. december 31 közötti 3 éves feldolgozás eredményei a következők. A túlélési adatok követésének zárása 2013. május 31. A túlélést Kaplan-Meier módszer szerint elemeztük. A statisztikai analízis a SPSS módszerrel történt ( Versio 20.0 ). A 224 összes betegből mindössze 42 beteg (18%) élt, a betegek nagyobb része 182 beteg (82%) meghalt. A feldolgozás pillanatában 42 élő beteg közül 24 nő és 18 férfi volt.

A 182 elhunyt között nagyobb százalékban voltak férfiak 98 beteg (54%) és 84 nőbeteg (46%) volt.

A kezelést meghatározó KRAS mutációs arány szerint az elhunytak 60 %-a mutációval rendelkezett, tehát EGFR TK gátló kezelésben nem részesülhetett. Az elhunytak 40%-a KRAS vad típusú volt. A 42 túlélő közül 31 beteg volt mutáció hordozó és 11 (26%) vad típus. A feldolgozásban a gyógyszerfinanszírozási rendelkezéseknek megfelelően erlotinib kezelést csak másod-és harmadvonalban alkalmazhattunk, a KRAS vad típusú betegeknél. Ezek az adatok már kiszűrik azokat a dohányzó betegeket akiknél a KRAS mutáció gyakoribb előfordulása miatt az EGFR TK gátló kezelés iránti érzékenység nem volt valószínűsíthető. Ezek a betegek első választású kezelésként kemoterápiát is kaptak, tehát a két kezelésben átfedés jelentkezik. Kemoterápiában részesült 167 beteg , akik mutációs státuszuk miatt nem részesültek EGFR TK gátló kezelésben. Ezen kritériumok mellett is jól látható az EGFR TK gátló kezelés hosszabb túlélést eredményező hatása. Ebben biztosan szerepet játszik, hogy csak azoknak a betegeknél volt alkalmazható, akik a másod- és harmadvonalú kezelés megkezdésekor ECOG 0-2 általános állapotban részesültek.

**III. Megállapítás:** *Az EGFR TK-gátló kezelésben részesülő, nem dohányos, KRAS mutációt nem hordozó betegek túlélése hosszabb, de ezt az eredményt a finanszírozási szabályokhoz kötött jobb általános állapot ( ECOG 0-1) feltétele is befolyásolhatja.*

## 5. MEGÁLLAPÍTÁSOK

A feldolgozott 224 betegből mutációs státusznak és a hatályos OEP rendelkezéseknek megfelelően 57 beteg részesült másod-és harmadvonalú kezelésként EGFR-TK gátló kezelésben.

- I. A feldolgozott klinikai beteganyagon végzett felmérés megerősítette, hogy dohányosok esetében jelentősen csökken az EGFR mutáció és sokkal gyakoribb a KRAS mutációk előfordulása. A hazai statisztikai adatokhoz hasonlóan jelen felmérésben is a betegek 70%-a dohányos volt.
- II. A betegség felfedése idején észlelt csontmetasztázis gyorsabb betegség progresszióra utal, az EGFR TK gátló célzott terápia és a komplex csontterápia elkezdése minél előbb javasolt. A retrospektív feldolgozásban csak a klinikumban hagyományosan is használt vizsgáló módszerek álltak rendelkezésünkre ( rtg, csontizotóp, CT).
- III. Tanulmányoztuk a hagyományos citotoxikus kezelésben részesült betegek túlélését csontmetasztázisok jelenlétekor is. Az adatok azt a feltevést támasztják alá, hogy az EGFR TK gátló kezelés még csontmetasztázisok esetében is megnöveli a túlélést azon betegeknél, ahol célzottan alkalmazhatók. Ennek több oka is lehet. Részint a hazai szabályozásnak megfelelően a másodvonalú EGFR TK gátló kezelés csak a jó általános állapotú betegeknek ( ECOG: 0-2) alkalmazható, és ezen betegek életkilátásai jobbak. A feldolgozás adatai is hosszabb túlélésről számolnak be. Másrészt, ez a hatás feltételezhetően nem csupán a jelátviteli szignál sejtmagban történő blokkolása miatt következik be, de az EGFR TK gátlók az oszteolítikus metasztázisokat oszteoblasztossá tudják alakítani, csökkentve a SRE kialakulásának kockázatát, ezáltal javítva az életminőséget. A tumor progressziót gátló hatása tehát több oldalról érvényesül. Az eredményeink alapján a csontmetasztázis az EGFR TK gátlók kezelés eredményességének nem önálló prediktív faktora, de a betegség lefolyására utaló önálló prognosztikus tényező.

A retrospektív feldolgozásban nem tudunk különbséget tenni a csontmetasztázisok oszteoblasztos illetve oszteolitikus eredetére, mivel nem volt erre vonatkozó adat. Éppen ezért a túlélést befolyásoló oszteoblasztos átalakulás sem igazolható az EGFR TK-gátló kezelés alkalmazásakor. Ugyancsak nem tértünk ki a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló fájdalom mértékére és a beteg fájdalom csillapító igényére. A feldolgozás ideje óta folyamatosan bővül az EGFR TK-gátló kezelések tárháza (afatinib, erlotinib, gefitinib ). Már első vonalban is alkalmazásra kerültek, illetve befogadás előtt állnak. Ugyancsak bővült a csontmetasztázisok kezelési lehetősége is. A bisphosfonat kezelés a hydroxy-apatit beépülésével csontstabilizáló hatású, parenteralis és per os beviteli módja egyaránt kivitelezhető. Új terápiás lehetőség lett egy RANK ligand gátló vegyület a denosumab (Xgeva<sup>®</sup>, Amgen) bevezetése is, mely meggátolja az oszteoklasztok csontfelszínen történő megtapadását mintegy ligand csapdaként működve. Ennek tükrében számos eddig nem vizsgált összefüggés vizsgálata veti fel a lehetőségét.

## **6. AZ EREDMÉNYEKBŐL LEVONT KÖVETKEZTETÉSEK**

- 1, Vizsgálendő, hogy az EGFR TK gátló kezelés nélkül az adenokarcinomás betegcsoportban mennyivel nagyobb az SRE előfordulása, mint a hagyományos citotoxikus kemoterápiáknál, mivel ez az irodalmi adatok szerint prediktív faktornak tekinthető.
- 2, További vizsgálatokat vet fel a csontmetasztázisok vizsgálata is, és az EGFR TK-gátlók fájdalom csillapító hatása is.
- 3, A dohányzás nem csupán a tüdőrák kialakulásában fontos kockázati tényező, de az SRE kialakulásában is független tényezőként tekinthető. Az oszteoblasztos metastázis az EGFR mutáns adenokarcinómában fordul elő gyakrabban, éppen ezért érdemes lenne felmérni az EGFR mutáns betegeknél az EGFR TK gátló kezelés és a denosumab kezelés együttes adásának hatását az SRE és a túlélés vonatkozásában egyaránt.
- 4, A feldolgozás adatainak kiértékelése szerint az EGFR , KRAS mutációs statusok a kezelési lehetőségeket jelentősen befolyásolják, de a csontmetasztázisok megjelenésére nincs prediktív hatásuk, a betegség prognózisát viszont meghatározzák, független prognosztikai



tényezők. Az irodalmi adatok szerint viszont a metasztázisok jellegének megváltozása figyelhető meg az adenokarcinóma csoportban ( oszteoklasztosból oszteoblasztossá) és ez jobb túlélési eséllyel jár. A retrospektív tanulmányban erre irányuló vizsgálatokra és így az adatokra nem volt lehetőség, további vizsgálatok javasoltak.

A tüdődaganatok esetében hatalmas előrelépést és terápiás előnyt adott a daganat biológiai viselkedésének molekuláris szintű mélyebb megismerése. Az új szövettani klasszifikáción túl sorra válnak ismertté a "driver" mutációk. Egyre nagyobb nehézséget okoz ezeknek a mutációknak a korai igazolása, és a ritka 1-7% os előfordulás miatt a felismerés valamint a mutációt gátló molekulák egymásra találása.

A további kutatási irányok további terápiás reményt adhatnak a betegeknek, megvalósítva a személyre szabott kezelést.

## 7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Kásler Miklós Professor Úrnak, hogy lehetővé tette a retrospektív tanulmány elkészítését, a feldolgozáshoz rendelkezésemre bocsájtotta az Intézet beteganyagát, valamint lehetővé tette hogy a betegellátást és a kutatási munkát összhangban végezhessem.

Köszönetet mondok Dr. Komoly Sámuel és Dr. Horváth Örs Péter Professor Uraknak, hogy lehetővé tették számomra a Doktori Iskola Programjához való csatlakozást.

Köszönetet mondok Dr. Szentirmay Zoltán Professor Úrnak és Dr. Tóth Erika Főorvos Nőnek a feldolgozáshoz szükséges patológiai leletek rendelkezésemre bocsájtásáért.

Köszönetet mondok Dr. Eckhardt Sándor Emeritus Professor Úrnak a folyamatos szakmai támogatásért.

Köszönettel tartozom Dr.Géczi Lajos Főorvos Úrnak az értekezés megírásában való folyamatos támogatásért.

Köszönetet mondok Dr. Balikó Zoltán Tanár Úrnak és Dr. Sárosi Veronika Főorvos Nőnek, hogy rendelkezésemre bocsájtották a Pécsi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinika Tüdőosztályának beteganyagát a tudományos feldolgozás céljából.

Köszönetet mondok Dr. László Terézia Főorvos Nőnek, hogy a feldolgozás céljából rendelkezésemre bocsájtotta a Pécsi Tudományegyetem Tüdőbelosztályának patológiai leleteit.

Köszönettel tartozom közvetlen munkatársaimnak, a tudományos munka elkészítése során nyújtott türelmükért és támogatásért, a betegellátás folyamatosságának biztosításáért.

Köszönetet mondok Szeretteimnek és Barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak és bíztattak amikor elcsüggedtem.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet mondok Szüleimnek, akik példát mutattak és Fiamnak, Tamásnak végtelen szeretetükért és támogatásukért.

Soli Deo Glória!

## 8 . AZ ÉRTEKEZÉS SZEMPONTJÁBÓL RELEVÁNS PUBLIKÁCIÓK

- 1, Bittner N, BalikóZ, Sárosi V, László T, Tóth E, Kásler M , Géczi L  
Bone metastases and the EGFR and KRAS Mutation Status in Lung Adenocarcinoma – The results of Three Year Retrospective Analysis.  
***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 21***:(-) p. - (2015) Szakcikk  
IF: 1.806
- 2, Bittner N, Ostoros G, Géczi L  
New treatment options for lung adenocarcinoma-in view of molecular background.  
***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 20***:(1) pp. 11-25. (2014) Szakcikk  
IF: 1.806
- 3, Bittner N, Tóth E, Géczi L, Sárosi V, László T  
Van új prognosztikus marker? A tüdő-adenocarcinoma és a csontmetasztázisok összefüggése, hároméves retrospektív feldolgozás tükrében  
***MAGYAR ONKOLÓGIA 57***:(Suppl.1) p. 12. (2013) Absztrakt
- 4, Bittner Nóra  
Áttörések és új lehetőségek a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) felfedezésében és kezelésében  
***MAGYAR ORVOS 21***:(11-12) pp. 19-24. (2013) Szakcikk
- 5, Bittner Nóra  
Az EGFR TK gátlás egy új lehetősége az előrehaladott tüdő adenokarcinómában – Afatinib  
***MAGYOT***, VIII. Kongresszusa. p.13 (2013) Absztrakt
- 6, Bittner Nóra  
A nem kissejtes tüdőrák - adenokarcinóma - EGFR-gátló-kezelése  
***ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 19***:(Különszám. október)) pp. 5-9. (2012) Szakcikk
- 7, Bittner Nóra  
Összefoglaló 2012 ESMO újdonságairól - a tüdőrák vonatkozásában  
***ONKOLÓGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA) 2***:(5) pp. 280-281. (2012) Szakcikk
- 8, Bittner N, Bodrogi I, Géczi L  
Egy új eredmény az NSCLC kezelésében: Az ALK inhibitor, Crizotinib (PF-02341066)  
***MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 58*** :(8) pp. 112-115. (2011) Szakcikk
- 9, Bittner Nóra, Szentirmay Z, Bidlek M  
AZ EGFR-Tirozinkináz-gátlók életminőségre gyakorolt hatása NSCLC-S betegek esetében, saját beteganyagunk alapján  
***MAGYAR ONKOLÓGIA 53***:(Suppl) pp. 16-17. (2009) Szakcikk
- 10, V Sárosi, Z Balikó, N Bittner  
Hungarian experiences with the treatment of Non Small Cell Lung Cancer with gemcitabin - focus safety profil  
***CLINICAL LUNG CANCER 4***: pp.18-22. (2003) Szakcikk
- 11, Gy Ostoros, G Kovács, N Bittner  
Treatment results of Stage III/B and Stage IV NSCLC with gemcitabin combo with cisplatin  
***CLINICAL LUNG CANCER 5***: pp.35-38. (2003) Szakcikk