

БЛОКИРАНЕ НА РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА ЕПИДЕРМАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР С *GEFITINIB (IRESSA®)* ПРИ ПАЦИЕН- ТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ – СИГНАЛЕН ПЪТ, ИНДИКАЦИИ И ВТОРИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

обзори

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

А. Консулова, И. Донев, Д. Калев

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Света Марина – Варна

Резюме

Статията е литературен обзор за мястото на тирозин-киназия инхибитор (ТКИ) gefitinib в хода на системната терапия на недребноклетъчния белодробен карцином (НДКБК) според мутационния статус на гена за рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR). Подробно се описват сигналния път на EGFR, терапевтичната и прогностичната стойност на EGFR-мутациите при НДКБК и връзката между тези мутации, и терапевтичния отговор към gefitinib, даващи основание за развитие на т.нар. генотип-базирана терапевтична стратегия.

Описва се съвременното познание за соматичните EGFR-мутации и молекулярните механизми за отговор към gefitinib, утвърждаващи клиничното приложение на медикамента, като възможен избор за първа линия системна терапия при НДКБК с активиращи EGFR-мутации.

Дискутират се и известните към момента механизми за развитие на вторична резистентност в хода на лечението с gefitinib.

Ключови думи: Gefitinib, тирозин-киназни инхибитори, НДКБК, EGFR, EGFR-мутации, химиотерапия, таргетна терапия, придобита вторична резистентност.

BLOCKING THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS WITH *GEFITINIB* (*IRESSA*®) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS – SIGNALING, INDICATIONS AND SECONDARY RESISTANCE

A. Konsulova, I. Donev, D. Kalev

Clinic of Medical Oncology, University Hospital Sveta Marina – Varna

Abstract

This article is a review of the role of the tyrosine-kinase inhibitor (TKI) gefitinib in the medical treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) in view of the mutation status of the receptor for the epidermal growth factor (EGFR). Detailed overview of the EGFR signaling pathway, the prognostic and the predictive value of the EGFR-mutations in NSCLC has been performed. The relation between these mutations and the clinical efficacy of gefitinib is discussed as possible grounds for further research over of the genome-based therapeutic strategy.

The defined so far mechanisms for secondary drug resistance, developing during the treatment with gefitinib are also a matter of discussion in the present article.

Key words: Gefitinib, tyrosine-kinase inhibitors, NSCLC, EGFR, EGFR-mutations, chemotherapy, target treatment, acquired secondary resistance.

обзори

БЛОКИРАНЕ НА РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА
ЕПИДЕРМАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР
С GEFITINIB (IRESSA®) ПРИ ПАЦИЕН-
ТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ –
СИГНАЛЕН ПЪТ, ИНДИКАЦИИ И
ВТОРИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Увод

Белодробният карцином (БК) е водеща причина за смърт сред пациенти със злокачествени болести (51). Малка част (< 15%) могат да бъдат излекувани и да имат преживяемост над пет години при авансирал стадий по време на диагноза (24).

Белодробният карцином се разделя на дребноклетъчен (ДКБК) и недребноклетъчен (НДКБК) вариант. Недребноклетъчният се среща в около 85% от случаите и допълнително се подразделя на плоскоклетъчен, аденокарцином и голямклетъчен подтип (7). През последните години в САЩ и други региони на света хистологичният вариант на аденокарцином надминава по честота плоскоклетъчния (20, 72).

Патогенезата на БК е неясна. Различни фактори на околната среда (бактериални и вирусни инфекции, замърсяване и тютюнопушене) участват в процеса на карциногенеза (38). Възникването на БК се свързва и с натрупване на множество генетични и/или епигенетични промени (8, 19, 61).

Рецептори за епидермален растежен фактор и недребноклетъчен белодробен карцином

Човешките тумори често експресират високи нива на епидермален растежен фактор (EGF) и негови рецептори (EGFR), които включват EGFR/HER1, c-erbB2/HER2, c-erbB3/HER3 и c-erbB4/HER4 (11, 39, 55, 58, 74). Всички рецептори имат общ екстрацелуларен лиганд-свързващ домейн, който притежава място за свързване с аденозин-трифосфатаза (АТФ) и притежава тирозин-киназна активност. Изключение прави HER3, който не е свързан с такава активност. При свързване на лиганда на EGF рецепторът се активира, осъществява се хомо- или хетеродимеризация, която, от своя страна, води до активиране на вътрешната тирозин-киназна активност с последваща автофосфорилация на тирозинните остатъци. Последните активират сигналните пътища, предаващи стимулация към ядрото. Тези сигнални каскади включват Ras-Raf-MAP-кинази, PI3K-Akt и STAT-пътища, които в крайна сметка оказват регулаторен ефект върху клетъчната пролиферация, диференциация, оцеляване и миграция (46, 47, 73).

Рецепторът EGFR е експресиран в различни, значително по-ниски нива и в голяма част от нормалните човешки тъкани. Свърхекспресията или активацията му може да доведе до малигнено трансформиране (43). Свърхекспресия се наблюдава в около 40-80% от НДКБК (18, 58) и често се свързва с агресивност на тумора, увеличен метастатичен потенциал, висока пролиферативна активност и лоша прогноза (46, 47, 52, 73). Освен свърхекспресия, е възможно и мутиране на EGFR (EGFRvIII), при което тирозин-киназната активност на рецептора остава продължително стимулирана; този механизъм е идентифициран главно при НДКБК (13, 22, 53) и участва в процеса на туморогенеза (30, 76).

Background

Lung cancer (LC) is the leading cause of death among patients with malignancies (51). A small percent of the patients with advanced disease at the time of diagnosis (< 15 %) can be cured and have survival beyond 5 years (24).

Lung cancer can be divided into small-cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). The non-small cell cancer accounts for about 85% of cases and is subdivided into squamous-cell, adenocarcinoma and large-cell subtypes (7). In the latter years in the US and also in other regions the incidence of the adenocarcinoma histologic subtype exceeds that of the squamous cell subtype (20, 27).

The pathogenesis of LC is not clear. Different environmental factors (bacterial and viral infections, pollution and smoking) take part in the carcinogenesis (38). The development of LC is also related to the accumulation of a number of genetic and/or epigenetic changes (8, 19, 61).

The epidermal growth factor receptors and non-small cell lung cancer

Human tumors often have high expression of epidermal growth factor (EGF) and its receptors (EGFR), including EGFR/HER1, c-erbB2/HER2, c-erbB3/HER3 and c-erbB4/HER4 (11, 39, 55, 58, 74). All receptors have a common extracellular ligand-binding domain, which has an adenosine triphosphatase binding site and tyrosine-kinase activity. An exception is the HER3, which is not associated with such activity. When bound to the EGF-ligand, the receptors is activated and homo- or heterodimerization occurs, leading to the activation of the intrinsic tyrosine-kinase activity, resulting in autophosphorylation of the tyrosine residues. The latter activate signaling pathways, transmitting the stimulus to the nucleus. These signaling cascades include Ras-Raf-MAP-kinases, PI3K-Akt and STAT-pathways, which finally exert regulatory effect on the cell proliferation, differentiation, survival and migration (46, 47, 73).

The EGFR is also being expressed, but in different, significantly lower levels, in a number of normal human tissues. Its overexpression or activation may lead to malignant transformation (43). Overexpression is found in about 40-80% of NSCLC (18, 58) and is commonly related to aggressiveness, increased metastatic potential, high proliferative activity and poor prognosis (46, 47, 52, 73). Apart from overexpression, mutation of EGFR (EGFRvIII) is also possible, with the receptor's tyrosine-kinase activity remaining permanently stimulated; this mechanism was identified mostly in NSCLC (13, 22, 53) and it plays a role in the carcinogenesis (30, 76).

Gefitinib и EGFR-мутации

Тъй като EGFR често е свързхекспресиран и участва в туморогенезата на НДКБК, този рецептор и сигналният му път могат да бъдат потенциални прицели за таргетно лечение. Специфични тирозин-киназни инхибитори (ТКИ) (EGFR-ТКИ), gefitinib и erlotinib, са одобрени за първи път от Американската лекарствена комисия (FDA) като монотерапия при авансирал или метастатичен НДКБК (14, 66). И двата медикамента се свързват с мястото на АТФ във вътреклетъчния домейн и така инхибират фосфорилацията на рецептора.

Gefitinib (ZD1839, *Iressa*®, AstraZeneca Pharmaceuticals) представлява орален медикамент, който блокира тирозин-киназната активност на EGFR и възпрепятства индуцираната от EGF пролиферация при клетъчни култури. Агентът инхибира растежа и предизвиква регресия при приложение върху човешки туморни ксенографти, свързхекспресиращи EGFR (75). Продължителният прием е определен като най-удачна схема на лечение поради най-добро продължително потискане на сигналния път от EGF-рецептора, доказано при модели със животни (75) и считано за идентично при раковите болести при човек (25, 37). Първоначално фаза I клинично проучване определя диарията като дозо-лимитираща токсичност при дневен прием на 700-1000mg gefitinib (5, 25, 37, 56). Описан е също и обрив, подобен на акне. За разлика от конвенционалната химиотерапия, gefitinib не води до миелосупресия, невропатия или сигнификантна алопеция. В тези фаза I и последващи фаза II проучвания (36) се потвърди бързото подобрене на симптомите, свързани с раковата болест, и постигане на образна рентгенологична регресия при пациенти с НДКБК, получили предшестваща химиотерапия (35).

Ефективността на gefitinib е оценена в две рандомизирани двойнослепи фаза II клинични изпитвания при пациенти с НДКБК (21, 36). Резултатите показват добра поносимост към пероралните EGFR-ТКИ. Gefitinib притежава значима антитуморна активност и подобрява значително свързаните с карцинома симптоми в определени подгрупи от пациенти (10-19%). Жените, непушачите, пациентите от азиатската раса и пациентите с аденокарцином показват по-добър отговор спрямо мъжете, пушачите, кавказката раса и другите хистологични под-типове на НДКБК (14, 21, 36).

За да се определи дали мутациите в EGFR-гена имат предиктивна стойност за отговор към лечението с ТКИ, са проведени допълнителни изследвания, секвениращи всичките му 28 екзона. Така са идентифицирани няколко важни активиращи мутации, при които е открита впечатляваща корелация с отговора към лечение с gefitinib (40, 48). Това откритие е известно като най-важното молекулярно събитие при БК (42) и стимулира търсенето в тази област, водейки до откриване и на други мутации (Табл. 1).

Gefitinib and EGFR-mutations

As EGFR is commonly overexpressed and plays a role in the NSCLC carcinogenesis, this receptor and its signaling pathway can be a potential therapeutic target. The selective tyrosine-kinase inhibitors (TKI) (EGFR-TKI) gefitinib and erlotinib were the first to get approval by the Food and Drug Administration (FDA) as monotherapy for advanced or metastatic NSCLC (14, 66). Both drugs bind to the ATP site in the intracellular domain, thus blocking the receptor phosphorylation.

Gefitinib (ZD1839, *Iressa*®, AstraZeneca Pharmaceuticals) is an oral drug, blocking the EGFR tyrosine-kinase activity and preventing the EGF-induced proliferation in cell cultures. When administered to human xenografts with EGFR overexpression, the agent inhibits growth and causes regression (75). Its long-lasting use is considered to be the best therapeutic regimen due to the best durable suppression of the EGF-receptor signaling pathway, shown in animal models (75), considered to be identical in human cancers (25, 37). A phase I pilot study identified diarrhea as dose-limiting toxicity indicator in daily intake of 700-1000mg gefitinib (5, 25, 37, 56). Acneiform rash was also described. Unlike conventional chemotherapy, gefitinib causes no myelosuppression, neuropathy or significant alopecia. In these phase I and the later phase II trials (36) the quick resolution of cancer-related symptoms and the radiologic regression in NSCLC patient after preceding chemotherapy was confirmed (35).

The efficacy of gefitinib was evaluated in two Phase II, randomized, double-blind clinical trials in NSCLC patients (21, 36). The results show good tolerance of the oral EGFR-TKI. In certain patient sub-groups (10-19%), gefitinib shows significant anti-tumor activity and considerable improvement of the cancer-related symptoms. Women, non-smokers, Asian patients and adenocarcinoma patients show better response, compared to men, smokers, Caucasian patients and patients with other histologic sub-types of NSCLC (14, 21, 36).

To determine whether the EGFR-gene mutations have predictive value for response to the therapy with TKI, additional studies, sequencing all of its 28 exons, have been conducted. This way a couple of important activating mutations with impressive correlation to the response to gefitinib have been identified (40, 48). This discovery is considered to be the most important molecular event with relation to LC (42) and it stimulates the research in this area, resulting in the discovery of other mutations (Table 1).

reviews

BLOCKING THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS WITH *GEFITINIB* (*IRESSA*®) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS – SIGNALING, INDICATIONS AND SECONDARY RESISTANCE

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

Обзори

БЛОКИРАНЕ НА РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА ЕПИДЕРМАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР С *GEFITINIB (IRESSA®)* ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ – СИГНАЛЕН ПЪТ, ИНДИКАЦИИ И ВТОРИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Генотипизиращи методи

Два важни фактора повлияха откриването на соматичните EGFR-мутации в клиничен аспект. Първият е наличието на туморен геном; без съмнение получените по хирургичен път замразени (78) и парафинови туморни проби (16) са най-удачни за анализ на мутационния статус, тъй като тъканите са директно резецирани от първичния тумор и предоставят достатъчно материал за генотипизиране. Голяма част от пациентите обаче не подлежат на хирургично лечение при поставяне на диагнозата (напреднал стадий на болестта) затова нехирургични проби (биопсия или плеврални изливи) също подлежат на изследване. Asano и съавт. (4) даже успяват да изолират EGFR-мутации от

Method for gene sequencing

Two important factors influenced the discovery of the somatic EGFR-mutations and their clinical relevance. The first is the tumor genome availability; the surgically-acquired frozen (78) and paraffin-embedded (16) tumor samples are beyond any doubt the best suited ones for mutation status analysis, as they have been resected directly from the primary tumor and present enough material for gene sequencing. A large number of patients though are not elective for surgery at diagnosis (advanced disease) and so non-surgical samples (biopsy or pleural effusion) are also liable to investigation. Asano et al. (4) even succeeded to isolate EGFR-mutations from soluble DNA, extracted from pleural fluid. The second factor is the

Таблица 1. Идентифицирани мутации в екзони 18-21 на EGFR-гена (RefSeq NM_005228).*

Промяна в последователността	Заместване на аминокиселини	Референция	Промяна в последователността	Заместване на аминокиселини	Референция
Екзон 18			Екзон 20		
2126A→T	E709V	44, 63	2308 ins GCCATA	M766-A767 c AI ins	16
2126A→C	E709A	27, 78	2308 ins CCAGCGTGG+	A767-S768 c SVA ins	16
2126A→G	E709G	27, 78	2310C→T silent		
2125G→A	E709K	78	2303G→T	S768I	16, 27, 63, 78
2155G→A	I715S	63	Dup (2549–2557)	S768-D770 dup	27
2155 G→T	G719C	16, 27, 40, 41, 44, 63, 78	2308–2316 ins GCCAGCGTG	ASV770-772 ins	63
2155 G→A	G719S	27, 48, 63, 78	2320–2322 ins CAC	H774 ins	63
2156 G→C	G719A	16, 27, 44, 63, 67	2317–2222 ins AACCCC+	NP773-774 ins, H775Y	63
2159 C→T	S720F	63, 67	2223 C>T		
Екзон 19			2320–2325 ins CCCAC	PH774-775 ins	63
2225T→C	V742A	65	2320–2328 ins AACCCCCAC	NPH774-776 ins	63
Del (2236–2244)+ 2245G→C+2248G→C	E746-R748 del c E749Q, A750P	16	2326C→T	R776C	49
Del (2235–2249)/del (2236–2250)	E746-A750 del	16, 27, 40, 41, 44, 45, 48, 63, 65, 67, 78	2308 ins (CCAGCGTGG)+	ins779 ASV+P782R	67
Del (2235–2236)+	E746-A750 del c I, P ins	67	2310C→T + 2315C→G		
Del (2242–2248) + 2241A→C			2311 ins (GCGTGGACA)+	ins780 SVD+P782R	67
Del (2237–2251) + 2252C→T	E746-A750 del c V ins	63	2315C→G		
Del (2237–2251)	E746-T751 del c A ins	27, 41, 45, 67, 78	2369 C→T	T790M	6, 32, 34, 50
Del (2235–2236)+	E746-T751 del c I ins	63, 67	Екзон 21		
Del (2239–2252)/			2743T→G	L833V	27
Del (2235–2252)+			2750A→T	H835L	27
2254T→A + 2255C→T			2758C→G	L838V	27
Del (2235–2236)+	E746-T751 del c I, P ins	67	2513T→C	L838P	65
Del (2242–2248) + 2241A→C			2520C→T	A840A	65
2237–2238 AA→TC+	E746-T751 del c V ins	63, 65	2527G→A	V843I	65
Del (2239–2253)			2551G→A	V851I	65
Del (2484–2501)	E746-S752 del c D ins	27	2572C→A	L858M	41
Del (2237–2254) + 2255C→T	E746-S752 del c V ins	45, 67, 78	2573T→G	L858R	16, 27, 40, 41, 44, 45, 48, 63, 65, 67, 78
Del (2239–2247)	L747-E749	41	2582T→A	L861Q	27, 40, 44, 63, 78
Del (2239–2247) + 2248G→C	L747-E749 del c P ins	44, 48, 63, 78	2593G→A	E856L	65
Del (2240–2248) + 2239T→C	L747-T750 del c P ins	63, 67	2612C→T	A871V	65
Del (2238–2252)/	L747-T751 del	27, 63, 65, 67	*представени са само мутациите, променящи едновременно нуклеотидната и аминокиселинната последователности.		
Del (2239–2253)/					
Del (2240–2254)					
Del (2240–2251)	L747-T751 del c S ins	40, 41, 67			
Del (2239–2256)	L747-S752 del	27, 67			
Del (2239–2256) + 2258 C→A	L747-S752 del c Q ins	63			
Del (2238–2255) + 2237A→T	L747-S752 del, E746V	48			
Del (2240–2257)	L747-P753 del c S ins	27, 40, 41, 44, 45, 48, 63, 65, 67, 78			
Del (2240–2257)	L747S, R748-P753 del	16			
Del (2254–2277)	S752-I759 del	16, 48			
2273A→G	E758G	65			

разтворима ДНК, екстрахирана от плеврална течност. Вторият фактор е „чистотата“ на туморния геном: в получените проби често има голяма част от нормални неракови клетки, които увеличават количеството на алелите „див тип“ и могат да разсеят сигнала на биологично активните и важни соматични мутации. Ето защо сензитивността на генотипизиращия метод е от голямо значение за откриване на мутации.

Съществуват различни методи за определяне на статуса на EGFR, но най-често използвани са PCR-базираните (16, 27, 40, 48, 63). Използва се също и тестът с едноверижен конформационен полиморфизъм (Single-strand conformation polymorphism, SSCP). Най-честите мутации в EGFR са делеция, инсерция и миссенс-мутация

“purity” of the tumor genome: the samples acquired often contain a large number of normal, non-cancerous cells, which increase the number of “wild” type alleles and which can distract the signal of the biologically active and important somatic mutations. Therefore the sensitivity of the gene-sequencing method is of great importance for the discovery of mutations.

There are different methods for determining the EGFR-status, but the most commonly used are the PCR-based ones (16, 27, 40, 48, 63). The Single-strand conformation polymorphism (SSCP) test is being used. The most common EGFR-mutations are deletions, insertions and missense mutations, usually occurring in the tyrosine-kinase coding

reviews

BLOCKING THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS WITH GEFITINIB (IRESSA®) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS – SIGNALING, INDICATIONS AND SECONDARY RESISTANCE

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

Table 1. Identified mutations in exons 18-21 of the EGFR-gene (RefSeq NM_005228).*

Change in the sequence	Amino acid substitution	Reference	Change in the sequence	Amino acid substitution	Reference
Exon 18			Exon 20		
2126A→T	E709V	44, 63	2308 ins GCCATA	M766-A767 c A1 ins	16
2126A→C	E709A	27, 78	2308 ins CCAGCGTGG+	A767-S768 c SVA ins	16
2126A→G	E709G	27, 78	2310C→T silent		
2125G→A	E709K	78	2303G→T	S768I	16, 27, 63, 78
2155G→A	I715S	63	Dup (2549–2557)	S768-D770 dup	27
2155 G→T	G719C	16, 27, 40, 41, 44, 63, 78	2308–2316 ins GCCAGCGTG	ASV770-772 ins	63
2155 G→A	G719S	27, 48, 63, 78	2320–2322 ins CAC	H774 ins	63
2156 G→C	G719A	16, 27, 44, 63, 67	2317–2222 ins AACCCC+	NP773-774 ins, H775Y	63
2159 C→T	S720F	63, 67	2223 C>T		
Exon 19			2320–2325 ins CCCAC	PH774-775 ins	63
2225T→C	V742A	65	2320–2328 ins AACCCCCAC	NPH774-776 ins	63
Del (2236–2244)+ 2245G→C+2248G→C	E746-R748 del c E749Q, A750P	16	2326C→T	R776C	49
Del (2235–2249)/del (2236–2250)	E746-A750 del	16, 27, 40, 41, 44, 45, 48, 63, 65, 67, 78	2308 ins (CCAGCGTGG)+	ins779 ASV+P782R	67
Del (2235–2236)+	E746-A750 del c I, P ins	67	2310C→T + 2315C→G		
Del (2242–2248) + 2241A→C			2311 ins (GCGTGGACA)+	ins780 SVD+P782R	67
Del (2237–2251) + 2252C→T	E746-A750 del c V ins	63	2315C→G		
Del (2237–2251)	E746-T751 del c A ins	27, 41, 45, 67, 78	2369 C→T	T790M	6, 32, 34, 50
Del (2235–2236)+	E746-T751 del c I ins	63, 67	Exon 21		
Del (2239–2252)/			2743T→G	L833V	27
Del (2235–2252)+			2750A→T	H835L	27
2254T→A + 2255C→T			2758C→G	L838V	27
Del (2235–2236)+	E746-T751 del c I, P ins	67	2513T→C	L838P	65
Del (2242–2248) + 2241A→C			2520C→T	A840A	65
2237–2238 AA→TC+	E746-T751 del c V ins	63, 65	2527G→A	V843I	65
Del (2239–2253)			2551G→A	V851I	65
Del (2484–2501)	E746-S752 del c D ins	27	2572C→A	L858M	41
Del (2237–2254) + 2255C→T	E746-S752 del c V ins	45, 67, 78	2573T→G	L858R	16, 27, 40, 41, 44, 45, 48, 63, 65, 67, 78
Del (2239–2247)	L747-E749	41	2582T→A	L861Q	27, 40, 44, 63, 78
Del (2239–2247) + 2248G→C	L747-E749 del c P ins	44, 48, 63, 78	2593G→A	E856L	65
Del (2240–2248) + 2239T→C	L747-T750 del c P ins	63, 67	2612C→T	A871V	65
Del (2238–2252)/	L747-T751 del	27, 63, 65, 67	*Only the mutations, changing both the nucleotide and amino-acid sequences, are presented.		
Del (2239–2253)/					
Del (2240–2254)					
Del (2240–2251)	L747-T751 del c S ins	40, 41, 67			
Del (2239–2256)	L747-S752 del	27, 67			
Del (2239–2256) + 2258 C→A	L747-S752 del c Q ins	63			
Del (2238–2255) + 2237A→T	L747-S752 del, E746V	48			
Del (2240–2257)	L747-P753 del c S ins	27, 40, 41, 44, 45, 48, 63, 65, 67, 78			
Del (2240–2257)	L747S, R748-P753 del	16			
Del (2254–2277)	S752-I759 del	16, 48			
2273A→G	E758G	65			

обзори

БЛОКИРАНЕ НА РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА
ЕПИДЕРМАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР
С GEFITINIB (IRESSA®) ПРИ ПАЦИЕН-
ТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ –
СИГНАЛЕН ПЪТ, ИНДИКАЦИИ И
ВТОРИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

и най-често възникват в кодиращия тирозинкиназен домейн (екзони 18-21). Аминокиселините на 746-753 позиция се кодират от екзон 19, а аминокиселината на 858 позиция – от екзон 21. Това са „горещите точки“, в които възникват над 80% от мутациите. Всички идентифицирани мутации са соматични, а не наследствени.

Описаните по-горе EGFR-мутации възникват рано в процеса на карциногенеза и нямат връзка със стадия на болестта (41). Добре- или умеренодиференцираните тумори имат повече EGFR-мутации и отколкото нискодиференцираните (67). Някои мутации могат да са различни в епитела на нормални респираторни пътища (70). Онкогенните качества на мутиралите EGFR-гени се свързват с усилване на зависимата от ERF-рецепторна активация (Tyr1068) (40). Пътищата надолу към ядрото – протеинкиназата B (Akt) и сигналните трансдусери и активатори на транскрипцията (STAT) – също са активирани (33, 68, 71) и имат важна анти-апоптозна функция. При мутация на EGFR рецепторът се потиска от малки РНК и пътищата Akt и STAT се блокират, индуцирайки апоптоза. Същият ефект се постига и от приложение на EGFR-TKI върху клетъчни линии (49, 68, 71). Тези данни предполагат, че мутациите в EGFR поддържат растежа на туморните клетки и поддържат малигнения си фенотип чрез селективно активиране на Akt и STAT сигналните пътища.

Мутации в EGFR-гена се откриват при около 30-40% от НДКБК и се свързват с чувствителност на тумора за лечение с gefitinib (26, 57, 69). Връзка между EGFR-мутациите и увеличавения брой копия на EGFR-гена са доказани в предклинични (1, 71) и клинични изпитвания (1, 45, 69) и това би могло да обясни защо gefitinib е активен и при тумори с амплификация на EGFR.

Фактори, предполагащи развитие на EGFR-мутации при недребноклетъчен белодробен карцином

Като цяло EGFR-мутациите са по-чести при пациенти с ориенталски произход, при жени, при непушачи и при хистологичен подтип на аденокарцином (64).

Етнически произход. Честотата на EGFR-мутациите варира: при Кавказката раса са около 5-13% (16, 41, 63), докато при източноазиатците честотата е около 30-40% (27, 34, 63). Междуетническите различия могат да бъдат обяснени с доминиращите полиморфизми на единични нуклеотиди при Азиатската и Кавказката популации.

Тютюнопушене. Това е най-значимият рисков фактор за развитие на БК. Нитрозамините и ароматните въглеводороди са двата класа вещества от около стотте карциногена, които водят до развитие на мутации (54). Цигареният дим обаче не е мутагенен фактор за EGFR, тъй като мутациите са по-чести при пациенти, които никога не са пушили. Други рискови фактори за възникване на EGFR-мутации при

domain (exons18-21). The amino acids on position 746-753 are coded by exon 19 and the amino acid on position 858 – by exon 21. These are the “hot spots”, in which more than 80% of mutations occur. All identified mutations are somatic, not inherited.

The described EGFR-mutations develop early in the carcinogenesis and are not related to the stage of the disease (41). The well- and moderately-differentiated tumors have more EGFR-mutations than the poorly-differentiated ones (67). Some mutations can be seen in the epithelium of the normal respiratory passages (70). The oncogenic properties of the mutant EGFR-genes are related to the amplification of the ERF-dependent receptor activation (Tyr1068) (40). The pathways to the nucleus – protein-kinase B (Akt) and the signal transducers and transcription activators (STAT) – are also activated (33, 68, 71) and have an important anti-apoptotic function. With mutations the EGFR is suppressed by small RNA and the Akt and STAT pathways are blocked, inducing apoptosis. The same effect is achieved and through the use of EGFR-TKI on cell lines (49, 68, 71). These data suggest that the EGFR mutations support the tumor cells growth and their malignant phenotype through selective activation of the Akt and STAT signaling pathways.

EGFR-gene mutations are found in approximately 30-40% of the NSCLC cases and are related to tumor-sensitivity to gefitinib (26, 57, 69). The relation between the EGFR-mutations and the increased number of EGFR-gene copies has been shown in both pre-clinical (61, 66) and clinical studies (1, 45, 69), and that could explain why gefitinib is active for the treatment of tumors with EGFR amplification.

Factors, assuming the development of EGFR-mutations in non-small cell lung cancer

Generally the EGFR-mutations are more common in patients of oriental descent, women, non-smokers and in patients with adenocarcinoma (64).

Ethnicity. The prevalence of the EGFR-mutations varies: approximately 5-13% in the Caucasian race (16, 41, 63) and approximately 30-40% in the East-Asian population (27, 34, 63). The differences between the ethnic groups can be explained with the dominant polymorphisms of the single nucleotides in the Asian and the Caucasian population.

Smoking. This is the most significant risk factor for the development of LC. The nitrosamines and the aromatic hydrocarbons are two classes of compounds from about a hundred carcinogens, resulting in the development of mutations (54). The tobacco smoke though is not a mutagenic factor for EGFR, because the mutations are more common in never-smokers. Other risk-factors for the development of EGFR-mutations in non-

непушачи могат да са други белодробни болести, пасивно тютюнопушене, изпарения при готвене в затворени помещения, вредности в работната среда и др. (9). Необходими са допълнителни изследвания за идентифициране на множеството мутагенни фактори с оглед прецизиране на тяхната мутагенна способност.

Пол. EGFR мутациите са по-чести при жени, особено от азиатски произход. Тази разлика се свързва с техния начин на живот – като цяло жените са в по-голяма степен непушачи, работят в домакинство (готвене и чистене), докато мъжете по-често са интензивни пушачи и са по-често свързани с други социални дейности.

Хистология на НДКБК. EGFR-мутациите се срещат по-често при аденокарцином спрямо останалите хистологични подтипове. Аденокарциномът обикновено възниква в периферните дихателни пътища (23). Възможно е специфичната клетъчна среда да е по-податлива на влияния, индуциращи EGFR-мутации.

Клинично значение на EGFR-мутациите

Наличието на активирани EGFR-мутации се смята за най-добрия предиктивен маркер за отговор към лечение с TKI. Множество ретроспективни анализи показват, че обективният отговор при лечение с gefitinib е по-висок при пациенти с мутации спрямо тези с „див тип“ на рецептора (Табл. 2).

Първото проспективно изпитване е проведено в Япония със 75 пациенти с авансирал НДКБК, не получаващи химиотерапия. От тях 25 са с EGFR-мутации, 16 получават лечение с gefitinib, а останалите 9 – химиотерапия. Отново е регистриран терапевтичен отговор към

smokers could be lung diseases, passive smoking, cooking fumes in closed premises, professional hazards, etc. (9). Additional research is necessary for the identification of the multiple mutagenic factors and the exact qualification of their mutagenic potential.

Sex. The EGFR-mutations are more common in women, especially of Asian descent. This difference is attributed to their daily routine – women generally smoke less, perform household work (cooking and cleaning), while men are more commonly heavy smokers and have different social activities.

NSCLC histology. The EGFR-mutations are more common in adenocarcinoma than in other histologic subtypes. The adenocarcinoma usually arises in the peripheral airways (23). The specific cellular surrounding could be more pliable to factors, inducing EGFR-mutations.

Clinical significance of the EGFR-mutations

The presence of activating EGFR-mutations is considered to be the best predictive marker for response to therapy with TKI. A number of retrospective analyses have shown that the objective response rate of the gefitinib therapy is higher in patients with mutations compared to the ones with the “wild type” receptor (Table 2).

The first retrospective trial was conducted in Japan and included 75 patients with advanced NSCLC on chemotherapy. Of them 25 patients had EGFR-mutations, 16 patients were treated with gefitinib and the remaining 9 patients were on chemotherapy. Once again therapeutic re-

reviews

BLOCKING THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS WITH GEFITINIB (IRESSA®) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS – SIGNALING, INDICATIONS AND SECONDARY RESISTANCE

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

Таблица 2. EGFR-мутации, клиничен отговор при лечение с TKI и обща преживяемост.

	Мутации/отговор при лечение с EGFR-TKI (%)	Обективен отговор* (мутирал срещу „див тип“)	Време до прогресия* (месеци; мутирал срещу „див тип“)	Средна преживяемост (месеци; мутирал срещу „див тип“)
Lynch ⁴⁰	8/9 (89)	—	—	—
Paetz ⁴⁸	5/5 (100)	—	—	—
Huang ²⁷	7/9 (78)	—	—	—
Cappuzzo ¹⁰	8/12 (67)	53% срещу 5%	9.9 срещу 2.6 (p = 0.02)	20.8 срещу 8.4 (p = 0.09)
Eberhard ¹⁶	8/26 (31)	53% срещу 18%	8 срещу 5 (p < 0.001)	Не е постигната срещу 10 (p < 0.001)
Mitsudomi ⁴⁴	24/26 (92)	83% срещу 10%	—	Сигнификантно по-дълга (p = 0.005)
Taron ⁴⁵	16/22 (73)	94% срещу 13%	—	Не е постигната срещу 9.9 (p < 0.001)
Shih ⁶⁵	20/23 (87)	69% срещу 9%	9 срещу 2.2 (p = 0.001)	13.9 срещу 4.8 (p = 0.013)
Takano ⁶⁹	32/35 (91)	82% срещу 11%	12.6 срещу 1.7 (p < 0.001)	20.4 срещу 6.9 (p < 0.001)

*обективен отговор (пълна или частична ремисия).
— няма данни.

Table 2. EGFR-mutations, clinical response to the therapy with TKI and general survival rate.

	Mutations/response to treatment with EGFR-TKI (%)	Objective response rate* (mutated vs. “wild type”)	Time to progression* (months; mutated vs. “wild type”)	Mean survival (months; mutated vs. “wild type”)
Lynch ⁴⁰	8/9 (89)	—	—	—
Paetz ⁴⁸	5/5 (100)	—	—	—
Huang ²⁷	7/9 (78)	—	—	—
Cappuzzo ¹⁰	8/12 (67)	53% vs. 5%	9.9 vs. 2.6 (p = 0.02)	20.8 vs. 8.4 (p = 0.09)
Eberhard ¹⁶	8/26 (31)	53% vs. 18%	8 vs. 5 (p < 0.001)	Not achieved vs. 10 (p < 0.001)
Mitsudomi ⁴⁴	24/26 (92)	83% vs. 10%	—	Significantly longer (p = 0.005)
Taron ⁴⁵	16/22 (73)	94% vs. 13%	—	Not achieved vs. 9.9 (p < 0.001)
Shih ⁶⁵	20/23 (87)	69% vs. 9%	9 vs. 2.2 (p = 0.001)	13.9 vs. 4.8 (p = 0.013)
Takano ⁶⁹	32/35 (91)	82% vs. 11%	12.6 vs. 1.7 (p < 0.001)	20.4 vs. 6.9 (p < 0.001)

*Objective response rate (complete or partial remission).
— no data.

обзори

БЛОКИРАНЕ НА РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА
ЕПИДЕРМАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР
С GEFITINIB (IRESSA®) ПРИ ПАЦИЕН-
ТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ –
СИГНАЛЕН ПЪТ, ИНДИКАЦИИ И
ВТОРИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

gefitinib при 75% от пациентите (28). В последствие е проведено и друго фаза II проспективно клинично проучване, при което се съобщават подобни резултати (3).

Чувствителността към лечение с gefitinib зависи от типа на мутацията, както и от наличието на други такива. Пациенти с делеционна мутация в екзон 19 отговарят в по-голяма степен на лечението спрямо тези с мутация тип L858R в екзон 21 (29, 44). Възникването на допълнителна мутация в екзон 22 (K884E) води до чувствителност към лечение с gefitinib, но корелира с резистентност към erlotinib (12). Смята се, че наличието на EGFR-мутации предполага по-добра прогноза при пациенти с НДКБК – времето до прогресия и общата преживяемост са по-големи (Табл. 2) (10, 44, 45, 65, 69). През 2006г. са публикувани резултатите от проучването ISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer), което е рандомизирано фаза III изпитване и сравнява ефикасността на gefitinib спрямо плацебо при 1 692 пациенти, рефрактерни на провеждана химиотерапия за авансирал НДКБК. Въпреки че в това изпитване не се наблюдава статистически значима разлика в преживяемостта в двете групи, в предварителния анализ е демонстрирана достоверна полза по отношение на преживяемостта при пациенти непушачи или такива с азиатски произход (65). Разликата в обективния отговор в групата с gefitinib при наличие или отсъствие на EGFR-мутация е впечатляваща (71.2% срещу 1.1%). Тези резултати показват, че ако е възможно, EGFR-мутационният статус трябва да бъде определян преди избор на лечение на пациенти с белодробен аденокарцином (26).

Резултатите от ISEL логично водят до провеждане на проучването IPASS (IRESSA Pan-Asia Study), което е рандомизирано, двойносляпо широкомащабно изпитване, включващо 1 217 пациента. В него gefitinib е сравнен със стандартната за момента цитотоксична терапия с дублета carboplatin/paclitaxel, приложен на първа линия при пациенти с НДКБК (45). Включените в IPASS индивиди са с хистологично доказан авансирал аденокарцином, бивши пушачи или никога непушили. Предварително планираният подгрупов анализ показва, че преживяемостта без прогресия е достоверно по-дълга при лекувани с gefitinib в сравнение с тези, получили химиотерапия, и това е валидно за пациенти, в чиито тумори са доказани активиращи EGFR-мутации (HR 0.48, 95%; CI 0.36-0.64, $p < 0.0001$); преживяемостта без прогресия е достоверно по-дълга при пациенти на лечение с химиотерапия, ако в техните тумори не са открити активиращи EGFR-мутации (HR 2.85, 95 %; CI 2.05-3.98 and $p < 0.0001$).

Като следствие от ISEL е проведено и проучването INTEREST (Iressa in NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere) – рандомизирано фаза III изпитване, включващо 1 466 пациента с локално аванси-

response to gefitinib was found in 75% of patients (28). Another Phase II prospective clinical trial was later conducted and similar results from it were reported (3).

The sensitivity to the treatment with gefitinib depends on the type of mutation, as well as on the presence of additional mutations. Patients with deletion in exon 19 respond to greater extent compared to the ones with L858R mutation in exon 21 (29, 44). The incidence of additional mutation in exon 22 (K884E) leads to sensitivity to treatment with gefitinib, but correlates with resistance to erlotinib (12). The presence of EGFR-mutations is considered to predispose to better prognosis in NSCLC patients – they have longer time to progression and overall survival (Table 2) (10, 44, 45, 65, 69).

In 2006 the results from the ISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer) study, a Phase III randomized study, comparing the efficacy of gefitinib to placebo in 1 692 patients, refractory to chemotherapy for advanced NSCLC, were published. Although this study did not demonstrate statistically significant difference in the survival rate between the two groups, the preliminary analysis showed reliable survival benefit for non-smokers and patients of Asian descent (65). The difference in the objective response rate in the gefitinib treated group according to the presence or lack of EGFR-mutation is impressive (71.2% vs. 1.1%). These results show that, if possible, the EGFR-mutation status must be determined before the choice of therapy of the patients with lung adenocarcinoma has been made (26).

A logical sequel of the results from the ISEL study was the IPASS (IRESSA Pan-Asia Study) – a randomized, double-blind large-scale study, including 1 217 patients. In it gefitinib was compared to the standard up-to-date double cytotoxic first-line therapy with carboplatin/paclitaxel in patients with NSCLC (45). The IPASS-patients were subjects with histologically proven advanced adenocarcinoma, ex-smokers or never-smokers. The pre-defined subgroup analysis showed that free from progression survival was reliably longer in gefitinib-treated patients compared to chemotherapy patients, which was valid for patients, in whose tumors activating EGFR-mutations were found (HR 0.48, 95%; CI 0.36-0.64, $p < 0.0001$); the progression free survival was reliably longer in chemotherapy patients, if no activating EGFR-mutations were found in their tumors (HR 2.85, 95 %; CI 2.05-3.98 and $p < 0.0001$).

As a consequence of ISEL, the INTEREST (Iressa in NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere) study was conducted – a Phase III randomized study in 1 466 patients with locally advanced or metastatic NSCLC, randomized in 2

рал или метастатичен НДКБК, рандомизирани в две групи, сравняващи gefitinib и docetaxel. Болните са претретирирани с платина-съдържаща химиотерапия. Първична цел на изпитването е доказване, че gefitinib е не по-малко ефективен от docetaxel по отношение на общата преживяемост и тази цел е постигната. Резултатите доказват, че gefitinib е подходящ избор при претретирирани пациенти с авансирал НДКБК (31).

Въз основа на описаните по-горе доказателства през 2009г. за първи път таргетната монотерапия с ТКИ gefitinib показва достоверно удължаване на преживяемостта без прогресия в сравнение с конвенционалната дублетна химиотерапия.

Вторични EGFR-мутации и придобита резистентност към лечение с gefitinib

Лечението с gefitinib продължава обикновено около 6-8 месеца (21, 36). При голяма част от пациентите болестта прогресира или се развива вторична резистентност към лечението с EGFR-ТКИ. За да се разбере как EGFR-мутиралният НДКБК развива резистентност е важно да се обърне внимание на нормалните сигнални пътища. Мутиралните тумори са зависими или "пристрастени" към EGFR-сигнализицията с цел развитие и оцеляване (33). Досегашни проучвания предполагат, че някои (ако не и всички) критични сигнални пътища към ядрото, включително фосфатидил-инозитол-3-киназата (PI3K)/Akt, STAT и акстрацелуларните сигнал-регулирани кинази 1 и 2 (ERK 1/2), се контролират единствено от EGFR. Когато туморите са изложени на EGFR-ТКИ, тези вътреклетъчни пътища са изключени и раковата клетка претърпява апоптоза (33). Лекарствената инхибиция на рецептора „изключва“ сигналния път към ядрото и за да се развие резистентност, раковата клетка трябва да намери начин да поддържа тези пътища активни.

Засега са идентифицирани два основни механизма за придобиване на вторична резистентност. Първият се свързва с развитието на вторична мутация в екзон 20, която представлява заместване на метионин с треонин на 790-то място от аминокиселинната последователност (T790M) (15, 32, 33, 50). Пао и съавт. (50) съобщават, че в туморите на три от шест пациента с прогресирала болест в хода на лечение с ТКИ е регистрирана T790M мутация. Смята се, че T790M пречи на свързването на ТКИ с джоба на свързване с АТФ-киназата и води до продължителна активация на ErbB-3/PI3K/Akt сигнализицията (15, 17, 32, 33). Подобна е ситуацията и при вторичните мутации в BCR-ABL и KIT, които водят до развитие на резистентност към imatinib (Gleevec) при хронична миелоидна левкемия и гастроинтестинален стромален тумор (ГИСТ) (2, 62). Смята се, че T790M се развива само в прогресирали тумори, при това – вторично, при лечение с ТКИ. Въпреки това,

groups, and comparing gefitinib and docetaxel. The patients were pre-treated with platinum-based chemotherapy. The primary endpoint of the study – the assumption that gefitinib is not inferior to docetaxel with regards to the overall survival rate, was met. The results show that gefitinib is an appropriate choice for pre-treated patients with advanced NSCLC (31).

Based on the described evidence, in 2009 for the first time the targeted monotherapy with the TKI gefitinib showed reliable increase of the progression free survival in comparison to the conventional double chemotherapy.

Secondary EGFR-mutations and acquired resistance to therapy with gefitinib

Typically the treatment with gefitinib lasts for about 6-8 months (21, 36). In the majority of patients the disease progresses or secondary resistance to the therapy with EGFR-TKI develops. In order to understand how the EGFR-mutated NSCLC develops resistance, it is of great importance to pay attention to the normal signaling pathways. The mutant tumors are dependent or "addicted" to the EGFR-signaling for their development and survival (33). The existing studies suppose that some (if not all) critical signaling pathways to the nucleus, including the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt, STAT and the extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK 1/2) are controlled solely by the EGFR. When the tumors are exposed to EGFR-TKI, these intracellular pathways get switched off and the tumor cell undergoes apoptosis (33). The medical receptor inhibition "switches off" the signaling pathway to the nucleus and, in order to develop resistance, the cancer cell must find a way to keep these pathways active.

Up to now 2 basic mechanisms for acquiring secondary resistance have been identified. The first one is related to the development of secondary mutation in exon 20, a substitution of methionine with threonine at position 790 from the amino acid sequence (T790M) (15, 32, 33, 50). Pao et al. (50) reported that in the tumors of 3 out of 6 patients with on-treatment with TKI disease progression a T790M mutation was registered. T790M is supposed to interfere with the binding of TKI with the ATP-kinase binding pocket and lead to long-lasting activation of the ErbB-3/PI3K/Akt signaling (15, 17, 32, 33). The situation with the secondary mutations in BCR-ABL and KIT, resulting in the development of resistance to imatinib (Gleevec) in chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumor (GIST), is similar (2, 62). The T790M is supposed to develop secondarily, only in progressive tumors, treated with TKI. Despite this, the T790M-mutation has also been found in non-treated tumors (34), even in

reviews

BLOCKING THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS WITH GEFITINIB (IRESSA®) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS – SIGNALING, INDICATIONS AND SECONDARY RESISTANCE

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

БЛОКИРАНЕ НА РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА
ЕПИДЕРМАЛЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР
С GEFITINIB (IRESSA®) ПРИ ПАЦИЕН-
ТИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН
БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ –
СИГНАЛЕН ПЪТ, ИНДИКАЦИИ И
ВТОРИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

T790M-мутацията е засечена и при нелекувани тумори (34), дори в герминативна ДНК, и се свързва с повишен риск от развитие на НДКБК (6). Ето защо е възможно T790M да играе роля и в процеса на белодробна туморогенеза.

Вторият механизъм за придобиване на резистентност към gefitinib е амплификацията на MET, като при повечето MET-амплифицирани карциноми сигналите от клетъчната мембрана към ядрото се предават чрез erbB3-зависима активация на PI3K (33). Това е механизъмът за резистентност при около 22% от случаите с НДКБК.

Заклучение

Откриването на соматичните EGFR-мутации е революционно събитие в молекулярната медицина (42). Дешифрирането на молекулярните механизми за отговор към gefitinib доведе до клинично утвърждаване на този TKI при НДКБК с активиращи EGFR-мутации. От друга страна, струпането на мутации в специфичния регион на EGFR-тирозин-киназия домейн стимулира развитието на бързи и надеждни диагностични тестове, селектиращи пациенти, подходящи за лечение с gefitinib. Връзката между тези мутации и терапевтичния отговор подобряват прогнозата и дават основание за развитие на т.нар. генотип-базирана терапевтична стратегия. Необходими са допълнителни проучвания, за да се открият други функционални последователности в хода на сигналния път от EGFR към ядрото и да се дефинират допълнителни предиктивни биомаркери.

Във всички съвременни ръководства gefitinib се препоръчва за НДКБК с активиращи EGFR-мутации като медикамент на избор за първа линия, превъзхождащ конвенционалната цитотоксична терапия както по продължителност на преживяемост без прогресия (над 10 месеца), така и с достоверно по-благоприятен токсичен профил.

При лечение с gefitinib е възможно развитие на вторична резистентност. Поради това мониторирането на мутационния статус на EGFR при прогресирала или рецидивирала болест е от особена важност за прецизиране на молекулярните механизми на лекарствена резистентност и развитие на ново поколение TKI.

Наличието на активиращи EGFR-мутации при пациенти с авансирал НДКБК, налага обсъждане на по-ранно приложение на gefitinib в хода на лечебния процес – като медикамент на първи избор.

*Публикацията се осъществява със съдействието на АстраЗенека България

germinative DNA, and is related to increased risk for the development of NSCLC (6). That's why it is possible that T790M plays a role in the process of lung carcinogenesis.

The second mechanism for acquiring resistance to gefitinib is the MET amplification, with the signals from the cell membrane to the nucleus in most MET-amplified cancers being transduced through erbB3-dependent PI3K-activation (33). This is the mechanism for the development of resistance in about 22% of NSCLC cases.

Conclusion

The discovery of the somatic EGFR-mutations is a revolution in molecular medicine (42). The decoding of the molecular mechanisms of response to gefitinib resulted in the clinical recognition of this TKI for the treatment of NSCLC with activating EGFR-mutations. On the other hand, the accumulation of mutations in the specific region of the EGFR-tyrosine-kinase domain stimulates the development of quick and reliable diagnostic tests for the selection of patients, suitable for therapy with gefitinib. The relation between these mutations and the therapeutic response improves the prognosis and gives grounds for the development of the so called genotype-based therapeutic strategy. Additional research is necessary for the discovery of new functional sequences of the signaling pathway from EGFR to the nucleus and for the establishing of additional predictive biomarkers.

In all contemporary guidelines gefitinib is recommended for the treatment of NSCLC with activating EGFR-mutations as a first line agent, outmatching the conventional cytotoxic therapy with regards to both progression free survival (more than 10 months) and reliably more favorable profile of toxicity.

The development of secondary resistance in the course of gefitinib therapy is a possibility. As a result of this, the control of the EGFR-mutation status in progressive or recurrent disease is of paramount importance for the elucidation of the molecular mechanisms of drug resistance and the development of a new generation of TKI.

The presence of activating EGFR-mutations in patients with advanced NSCLC requires discussion for earlier application of gefitinib in the course of therapy – as a drug of first choice.

*The publication is realized with the contribution of AstraZeneca Bulgaria

Книгопис:

References:

1. Amann J, Kalyankrishna S, Massion P, et al. Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 226–235.
2. Antonescu C, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4182–4190.
3. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006; 95: 998–1004.
4. Asano H, Toyooka S, Tokumo M, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 43–48.
5. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292.
6. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet* 2005; 37: 1315–1316.
7. Brambilla E, Travis W, Colby T, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059–1068.
8. Breuer R, Postmus P, Smit E. Molecular pathology of non-small-cell lung cancer. *Respiration* 2005; 72: 313–330.
9. Brownson R, Alavanja M, Caporaso N, Simoes E, Chang J. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 218–236.
10. Cappuzzo F, Hirsch F, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 643–655.
11. Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 881–914.
12. Choong N, Dietrich S, Seiwert T, et al. Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges – role of EGFR mutation. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3 (1): 50–57.
13. Chu C, Everiss K, Wikstrand C, et al. Receptor dimerization is not a factor in the signalling activity of a transforming variant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII). *Biochem J* 1997; 324 (Pt 3): 855–861.
14. Cohen M, Williams G, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003; 8: 303–306.
15. Donev I, Wang W, Yamada T, et al. Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (8): 2260–2269.
16. Eberhard D, Herbst R, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900–5909.
17. Engelman J, Mukohara T, Zejnullahu K, et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 2006; 116: 2695–2706.
18. Ennis B, Lippman M, Dickson R. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy. *Cancer Invest* 1991. 9553–562.562.
19. Fong K, Sekido Y, Minna J. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 1136–1152.
20. Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 5): 3–6.
21. Fukuoka M, Dong R, Baselga J, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–2246.
22. Garcia de Palazzo I, Adams G, Sundareshan P, Wong A, Testa J, Bigner D, Weiner L. Expression of mutated epidermal growth factor receptor by non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1993; 53: 3217–3220.
23. Gartner L, Hiatt J. Color text book of histology. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
24. Greenlee R, Hill-Harmon M, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 5 (1): 15–36.
25. Herbst R, Maddox A-M, Rothenberg M, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3815.
26. Hirsch F, Varella-Garcia M, McCoy J, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6838–6845.
27. Huang F, Liu H, Li H, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8195–8203.
28. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3340–3346.
29. Jackman D, Yeap B, Sequist L, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3908–3914.
30. Ji H, Zhao X, Yuza Y, et al. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7817–7822.
31. Kim S, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372 (9652): 1809–1818.
32. Kobayashi S, Boggon T, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786–792.
33. Konsoulova A, Donev I, Isonov N, Dimitrova N, Tonev I, Kalev D. Mechanisms of acquired resistance to TKI treatment in NSCLC – a review. *Journal of Bulgarian Oncological Society* 2012; 1: 31–36.
34. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919–8923.
35. Kris M, Herbst R, Rischin D, et al. Objective regressions in non-small cell lung cancer patients treated in Phase I trials of oral ZD1839 (Iressa™), a selective tyrosine kinase inhibitor that blocks the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Lung Cancer* 2000; 29 (suppl 1): 72.
36. Kris M, Natale R, Herbst R, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
37. Kusaba H, Tamura T, Nakagawa K, et al. A phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 (Iressa™) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4543S.
38. Lam W. Lung cancer in Asian women – the environment and genes. *Respirology* 2005; 10: 408–417.
39. Lemoine N, Lobresco M, Leung H, Barton C, Hughes C, Grignt S, Gullick W, Kloppel G. The erbB-3 gene in human pancreatic cancer. *J Pathol* 1992; 168: 269–273.
40. Lynch T, Bell D, 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* 2004; 350: 2129–2139.
41. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 857–865.
42. Marx J. Medicine. Why a new cancer drug works well, in some patients. *Science* 2004; 304: 658–659.
43. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19: 6550–6565.
44. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513–2520.
45. Mok TS, Yi-Long Wu, Sumitra Thongprasert, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.

Останалата част от референците е на разположение при авторите

The rest of the reference list is available through the authors.

reviews

BLOCKING THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS WITH GEFITINIB (IRESSA[®]) IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS – SIGNALING, INDICATIONS AND SECONDARY RESISTANCE

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

Кореспонденция:

Д-р Ася Консулова
Клиника по медицинска онкология
УМБАЛ Света Марина – Варна
Бул. Христо Смирненски № 1
9010 Варна

Correspondence:

Dr. Assya Konsulova
Clinic of Medical Oncology
University Hospital Sveta Marina – Varna
Hristo Smirnenski Blvd. № 1
9010 Varna

e-mail: dr.konsoulova@gmail.com

Платена публикация
Advertorial