

# Nemalobunkový pľúcny karcinóm a možnosti liečby po neúspechu inhibítorov tyrozínkinázy v prvej línii

**MUDr. Gabriela Chowaniecová**

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

**Úvod:** Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc s prítomnou senzitivizujúcou mutáciou receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) štandardne liečime v 1. línii inhibítormi tyrozínkinázy (TKI). Po istom čase liečby vznikne rezistencia na TKI, ochorenie progreduje. Rozlišujeme primárnu a sekundárnu rezistenciu. Najlepšia liečba po zlyhaní TKI nie je jednoznačne dokázaná. Zvyčajne sa používa štandardná chemoterapia, v ďalšej línii je eventuálne možné skúsiť iný TKI.

**Kazuistika:** Autor prezentuje kazuistiku 60-ročnej pacientky s pľúcny adenokarcinómom s EGFR mutáciou, u ktorej bola pozorovaná primárna rezistencia na liečbu TKI. Pri progresii ochorenia bola použitá chemoterapia, plánovaná liečba afatinibom nebola pre zhoršenie stavu pacientky uskutočnená.

**Záver:** Prezentovaný prípad EGFR mutovanej pacientky predstavuje príklad nie veľmi častej primárnej rezistencie na TKI. Mechanizmy primárnej rezistencie nie sú veľmi známe. Liečba po zlyhaní TKI v 1. línii u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s EGFR mutáciou predstavuje výzvu pre medicínsky výskum.

**Kľúčové slová:** nemalobunkový karcinóm pľúc, mutácia receptora epidermálneho rastového faktora, primárna rezistencia na TKI, sekundárna rezistencia na TKI.

## *Non small-cell lung cancer and treatment options after tyrosine kinase inhibitors failure in the first line*

**Introduction:** Advanced non-small cell lung cancer with present epidermal growth factor receptor (EGFR) sensitising mutation is standardly treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI). During treatment a resistance to TKI develops, disease progresses. We differ primary and secondary resistance. The most effective treatment after TKI failure is not definitively proven. Standard chemotherapy is usually introduced, eventually it is possible to use other TKI in the next lines.

**Case:** The author presents a case of 60-year old patient with lung adenocarcinoma with EGFR sensitising mutation, where primary resistance to TKI was observed. Chemotherapy after progression was introduced. Planned therapy with afatinib was not carried out due to deterioration of patient's condition.

**Conclusion:** Presented case of EGFR mutation-positive patient represents an example of not very frequent primary resistance to TKI. Mechanisms of primary resistance are not well understood. Treatment after first line TKI failure in non-small cell lung cancer with EGFR mutation represents a challenge for medical research.

**Key words:** non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor mutation, primary resistance to TKI, secondary resistance to TKI.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(5): 324–327

## Úvod

Nemalobunkový karcinóm pľúc s prítomnou senzitivizujúcou mutáciou epidermálneho rastového faktora (EGFR) štandardne liečime v 1. línii inhibítormi tyrozínkinázy (TKI) (1). K dispozícii máme v súčasnosti tri lieky: afatinib, erlotinib, gefitinib. Liečbou TKI u tejto podskupiny pacientov sa dosahuje objektívna odpoveď (kompletná remisia a parciálna remisia) približne u 70 % pacientov. Kontrola ochorenia, ktorá okrem odpovedajúcich pacientov zahŕňa aj stabilizované ochorenia, dosahuje približne 90 %. Zvyšok pacientov nedosahuje ani odpoveď, ani stabilizáciu, na liečbe progreduje, čo predstavuje približne 10 % až 20 %. Tabuľka 1 uvádza podiel odpovedajúcich a neodpovedajúcich pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s EGFR mutáciou liečených TKI v 1. línii v hlavných štádiách fázy III.

Pri neprítomnosti odpovede na liečbu TKI hovoríme o primárnej rezistencii na TKI, ktorá sa tiež označuje ako intrinsická rezistencia alebo „de novo“ rezistencia. Výraz „de novo“ označuje, že jav je prítomný hneď od začiatku, teda opak výrazu „získaný“. Lee et al. (2) používa ako definíciu primárnej rezistencie neprítomnosť odpovede a progresiu ochorenia do 3 mesiacov. Ak liečba TKI zo začiatku funguje a následne dôjde k jej zlyhaniu, hovoríme o sekundárnej či získanej rezistencii. U všetkých pacientov liečených úspešne TKI sa časom vyvinie sekundárna rezistencia. Jackman et al. (3) navrhli klinickú definíciu získanej rezistencie na TKI, kritériá sú uvedené v tabuľke 2. Nie všetky štúdie používajú rovnaké kritériá a definície rezistencie na TKI, čo je nutné vziať do úvahy pri interpretácii ich výsledkov. Mechanizmy primárnej a sekundárnej rezistencie nie sú rovnaké. Ich poznanie a „pre-

lomenie“ novými liekmi bude pre pacientov s EGFR mutáciami kľúčové.

Mechanizmy primárnej rezistencie nie sú úplne známe, ide o veľmi rôznorodú skupinu, žiadny typ nevysvetľuje príčinu rezistencie u väčšiny pacientov. Publikované súbory pacientov sú zväčša malé (2). Medzi najčastejšie príčiny rezistencie sa uvádzajú malé inzercie alebo duplikácie na exóne 20, mutácie na exóne 18, „de novo“ prítomná mutácia T790M+, prítomnosť vzácnejších EGFR mutácií ako napríklad G719C. Ďalej sa primárna rezistencia vyskytuje pri súčasnej prítomnosti mutácie EGFR a ďalších genetikých zmien: MET amplifikácii, mutácii PIK3CA, prestavbe kinázy anaplastického lymfómu (ALK), strate PTEN expresie, delečnom polymorfizme BIM (2). Štúdie naznačili, že mutácie T790M a MET amplifikácia môžu existovať v minoritnej populácii buniek nemalobunkového karcinómu

pľúc ešte pred liečbou TKI a pri liečbe TKI dôjde k ich klonálnej selekcii, čo vyústi do rezistencie na TKI (4, 5). Su et al. (4) ukázali, že výskyt mutácie T790M „de novo“ môže byť oveľa vyšší v závislosti od použitej vyšetrovacej metódy. Pri priamom sekvenovaní je bežný jej výskyt okolo 2,8 %, pri použití vysoko senzitivity metódy jej výskyt stúpane na 25 až 30 %.

Mechanizmy sekundárnej rezistencie sú zväčša známe. Asi u 50 % – 60 % pacientov vznikne nová mutácia T790M, ktorá sa spája s rezistenciou na liečbu TKI. Tento typ získanej rezistencie má oproti iným typom získanej rezistencie pravdepodobne lepšiu prognózu (6). U ďalšej časti pacientov dôjde k amplifikácii MET (asi 5 %), niekedy aj spolu so vznikom T790M (7). Iné spôsoby rezistencie sú transformácia na malobunkový karcinóm, epitelálno-mezenchymálny prechod, získanie mutácie PIK3CA, amplifikácia HER-2, nadmerná expresia HGF. Transformácia na malobunkový karcinóm pľúc, ktorá bola v pôvodnej práci Sequist et al. (7, 8) opisovaná vo viac ako 10 % prípadov sekundárnej rezistencie, sa na väčšom súbore pacientov nepotvrdila, v skutočnosti ide o zriedkavejší jav, asi 3 % výskyt. Transformácia na malobunkový karcinóm pľúc nie je dobre vysvetliteľná, skôr môže ísť o vyselektovanie klonu buniek malobunkového karcinómu pri zmiešanom type karcinómu pľúc. Je zaujímavé, že aj v týchto bunkách malobunkového karcinómu je prítomná EGFR mutácia (9).

Najlepší postup liečby pri progresii na TKI u pacientov s EGFR mutovaným nemalobunkovým karcinómom pľúc nie je jednoznačne určený. Súčasná bežná prax je prechod na štandardnú chemoterapiu, pri pacientoch vhodných na liečbu bevacizumabom je vhodné zvážiť pridanie bevacizumabu k chemoterapii (1, 10). Ukončenie TKI pri progresii ochorenia nemusí byť vždy nutné, napríklad asymptomatická progresia, izolovaná progresia jedného ložiska či progresia v mozgu (10).

## Kazuistika

60-ročná žena, celoživotná nefajčiarka, ktorá pracovala v zafajčenej kancelárii, mala v osobnej anamnéze artériovú hypertenziu. V lete 2012 začala mať suchý kašeľ, začala sa zadychávať po dlhšej chôdzi, bez zvýšenej telesnej teploty, bez poklesu hmotnosti, bez hemoptýz. 11/2012 mala na RTG snímke hrudníka zistený ľavostranný centrálny nález v oblasti ľavého hilu, bola odoslaná na hospitalizáciu na pľúcne oddelenie. 12/2012 bol diagnostikovaný pľúcny adenokarcinóm. Fibrobronchoskopia ukázala tumorózne zúženie ľavého horného a lingulárneho bronchu, bol

**Tabuľka 1.** Odpovede na liečbu TKI u EGFR mutovaných pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v registračných štúdiách fázy III.

Štúdia	Tki v 1.línii	Objektívna odpoveď (CR+PR)	Kontrola ochorenia (CR+PR+SD)	Zvýšok – bez odpovede
IPASS	Gefitinib	71 %	NR	NR
OPTIMAL	Erlotinib	83 %	96 %	4 %
EURTAC	Erlotinib	58 %	79 %	21 %
NEJ002	Gefitinib	74 %	90 %	10 %
WJTOG3405	Gefitinib	62 %	93 %	7 %
LUX-Lung 3	Afatinib	56 %	90 %	10 %

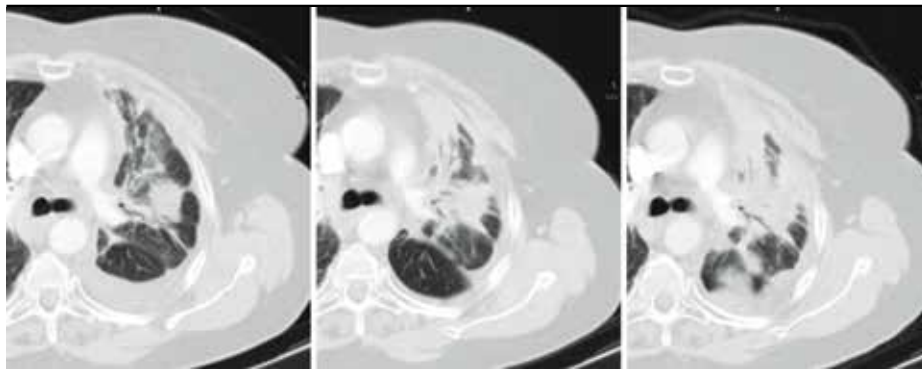
odobratý kefkový ster z ľavého horného bronchu a biopsia z ústia lingulárneho bronchu. Histológia z excízie lingulárneho bronchu preukázala adenokarcinóm. Imunohistochemický marker TTF1 bol v biopsii pozitívny, rovnako CK7+, Napsin A+, CK20+, negatívne boli p63, CK5/6. Molekulárno-genetickou analýzou z biopsie bola verifikovaná senzitivizujúca mutácia EGFR: delécia na exóne 19. CT vyšetrením bol zistený centrálny tumor pľúc vľavo, atelektáza pľúcnych segmentov 1, 2, 4, 5, pakety lymfatických uzlín paratracheálne a karinálne do 40 mm, horný abdomen bol bez metastáz (MTS). Stanovený staging bol T4N2M0, štádium IIIB. Pacientka bola pri diagnóze v dobrom výkonnostnom stave PS1. Indikovali sme indukčnú chemoterapiu 4 cykly cisplatina plus vinorelbín, sekvenčnú rádioterapiu na tumor a mediastínium. Liečbu pacientka absolvovala bez závažnej toxicity, ukončenie bolo 5/2013. Kontrolné CT počas chemoterapie 2/2013 zistilo tumor vo veľkostnej regresii, ale pribudol suspektný trombus v ľavej predsieni srdca, respektíve infiltrácia ľavej predsieni srdca, pľúcna embólia bilaterálne, novodiferencovaný sklerotický fokus v hlavici pravého humeru do 10 mm. Pacientka nemala symptómy pľúcnej embólie, išlo o náhodný nález, D-dimér bol negatívny, sonografia žíl dolných končatín bola negatívna, echokardiograficky sa trombus v ľavej predsieni nezistil. Ihneď bol nasadený nízkomolekulárny heparín v terapeutickú dávku, ktorý následne užívala dlhodobo. Pokiaľ išlo o nález na pravom humeri, u pacientky neboli prítomné žiadne symptómy v zmysle bolesti ramennej kosti. Nový nález na pravom humeri sme overovali gamagrafickým vyšetrením skeletu 2/2013, ktoré bolo uzavreté nejednoznačne, odporučená kontrola ložiska o 3 mesiace. Kontrolné gamagrafické vyšetrenie 6/2013 hodnotilo ložisko v pravom humeri skôr ako poúrazové. Po ukončení chemoterapie a rádioterapie bolo realizované kontrolné CT vyšetrenie 6/2013, ktoré ukázalo tumor pľúc v regresii (do 2 cm), miernu regresiu mediastinálnej lymfadenopatie, pretrvávala pľúcna embólia, ložisko v hlavici pravého humeru bolo v progresii

**Tabuľka 2.** Jackmanove klinické kritériá získanej rezistencie na EGFR TKI

Kritériá získanej rezistencie na EGFR TKI pri karcinóme pľúc
1. Predchádzajúca podaná liečba EGFR TKI v monoterapii
2. Aspoň jedno z nasledujúcich: <ol style="list-style-type: none"> <li>Tumor obsahuje senzitivizujúcu EGFR mutáciu (napríklad G719X, delécie na exóne 19, L858R, L8661Q)</li> <li>Objektívny klinický benefit z liečby EGFR TKI, definovaný ako:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• dokumentovaná parciálna alebo kompletná remisia (RECIST alebo WHO) alebo</li> <li>• významný a dlhodobý (≥ 6 mesiacov) klinický benefit (stabilizované ochorenie podľa RECIST alebo WHO) po začatí TKI</li> </ul> </li> </ol>
3. Systémová progresia ochorenia (RECIST alebo WHO) počas pokračovania liečby TKI posledných 30 dní
4. Žiadna systémová liečba medzi vysadením TKI a začatím novej liečby

14 mm. Magnetickou rezonanciou (MRI) 7/2013 bola zistená suspektná osteoplastická MTS v hlavici pravého humeru. Indikovali sme liečbu bisfosfonátom, systémová liečba zatiaľ nebola indikovaná. 8 – 9/2013 pacientka užívala kortikoidy (prednizón) pre ľahkú postradiačnú pneumonitídu (klinicky zhoršenie dýchavičnosti, RTG nález) s dobrým efektom. CT 8/2013 ukázalo na regresiu atelektatických zmien v ľavých pľúcach, nádorové lézie boli stacionárne, regresia pľúcnej embólie. Kontrolné MRI 9/2013 ukázalo na stacionárnu léziu v pravom humeri. 10/2013 sa objavili u pacientky bolesti bedrových kĺbov. Kontrolná gamagrafia skeletu odhalila viacpočetné ložiska v skelete: v pravom a ľavom humeri, 5. rebre, stavcoch L1, L4, v panve, distálnych femuroch. CT vyšetrenie ukázalo na stabilizovaný tumor pľúc veľkosti 2 cm, pribudli nové MTS v pľúcach obojstranne, v hepate, ľavej nadobličke, fluidotorax vľavo, MTS v telách stavcov L1, 3, 4, osteolytická MTS v piatom rebre vpravo s patologickou fraktúrou. 10/2013 sme indikovali TKI erlotinib ako 1. líniu liečby pre metastatické ochorenie, pričom sme ponechali v liečbe malé dávky prednizónu. Po prvom mesiaci liečby TKI sa u pacientky zhoršilo

**Obrázok.** CT hrudníka pri liečbe TKI: vľavo stav 10/2013 pri začatí TKI, v strede stav 12/2013, t. j. 2 mesiace po liečbe TKI, vpravo stav 1/2014, t. j. 3 mesiace po liečbe TKI



dýchanie, kožné vyrážky nemala, RTG snímka hrudníka nevykazovala zmenu. Po dvoch mesiacoch liečby TKI došlo k nárastu fluidotoraxu vľavo, klinicky chudnutie, slabnutie. Realizovali sme pleurálnu punkciu, kde bol zistený čirý exudát, vysoký marker CEA v pleurálnom punktáte, cytologicky prítomné bunky adenokarcinómu TTF1+ v punktáte. Opakovali sme fibrobronchoskopiu, ktorá ukázala na zlepšený endoskopický nálež oproti stavu pri diagnóze, odobraté kefkové stery a biopsia z odstupu bronchov 1 + 2 vľavo boli bez nádorových buniek. Plánovanú genetickú analýzu sme nemohli uskutočniť pre malý počet nádorových buniek v biopsii. CT 12/2013 (po dvoch mesiacoch liečby TKI) ukázalo pľúcne a kostné MTS v miernej progresii, pľúcny tumor a MTS v hepate boli stabilizované. Po troch mesiacoch liečby došlo v klinickom obraze k ďalšiemu zhoršeniu dýchavičnosti. CT 1/2014 zistilo pľúcny tumor a MTS v pľúcach v progresii (obrázok). Liečbu erlotinibom sme zastavili pre neúčinnosť. Po progresii na erlotinibe bola indikovaná chemoterapia karboplatina plus paklitaxel plus bevacizumab. Vybrala tri cykly chemoterapie, bevacizumab po schválení zdravotnou poisťovňou nakoniec nebol podaný pre výskyt trombózy žíl na pravej hornej končatine. 3/2014 došlo k progresii v mozgu, rozvoj obštrukčného trojkomorového hydrocefalu. Indikovaný bol neurochirurgický zákrok, vykonaná ventrikulostómia tretej komory. Medzitým sme požiadali o afatinib do ďalšej línie v rámci programu výrobcu pre pacientov Compassionate Use Program (Program použitia lieku zo súcitu), liek nám bol poskytnutý. Avšak došlo k zhoršeniu výkonnostného stavu na PS3, hlavne z dôvodu zhoršenia neurologických funkcií. Pacientka ani rodina si viac neželali liečbu. 4/2014 došlo k exitu letalis.

## Diskusia

Kazuistika upozorňuje na výskyt primárnej rezistencie na TKI u EGFR mutovaných pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Primárna

rezistencia nie je veľmi častá, ale ani výnimočná. Priama progresia na TKI, bez stabilizácie ochorenia, je pri výskyte okolo 10 % z EGFR mutovaných (a výskyt EGFR mutovaných zo všetkých pacientov s neskvamóznym nemalobunkovým karcinómom pľúc je 10 %) pomerne zriedkavý jav, výskyt okolo 1 %.

Správny terapeutický postup pri výskyte primárnej rezistencie na TKI, ktorá má viaceré rozličné mechanizmy a ktoré nie sú dostatočne známe, zatiaľ nie je stanovený. Odporúča sa prechod na štandardnú chemoterapiu. V našom prípade išlo o 1. líniu chemoterapie pre metastatické ochorenie. Použili sme kombináciu paklitaxel plus karboplatina, v pláne bolo prídanie bevacizumabu. U pacientky sme zvažovali vhodnosť na liečbu bevacizumabom vzhľadom na prekonanú pľúcnu embóliu. Avšak pri faktoroch ako asymptomatický priebeh embólie, obdobie od uplynutia náhodného zistenia embólie jeden rok, stála liečba nízkomolekulárnym heparínom sme sa rozhodli pre jeho indikovanie, hoci išlo hraničnú situáciu. Chemoterapia s bevacizumabom je účinnejšia, zvyšuje sa odpoveď, čas do progresie aj celkové prežívanie. V našom prípade nakoniec bevacizumab nebol pridaný pre trombotické komplikácie na hornej končatine, čo súviselo s progredujúcim základným ochorením.

U našej pacientky, kde išlo o prípad primárnej rezistencie, sme po nefungovaní erlotinibu v 1. línii zopakovali fibrobronchoskopiu. Vyšetrenie sme zrealizovali s cieľom zistiť, či nie je prítomná mutácia T790 spojená s rezistenciou na TKI. Avšak vyšetrenie nevedlo k získaniu potrebných nádorových buniek na genetické testovanie, pretože endoskopický nálež nebol v progresii, naopak, bol v regresii oproti stavu, keď bolo ochorenie diagnostikované. Rebiopsie z nádoru alebo metastázy sa uplatňujú pri skúmaní rezistencie na TKI. Problém rebiopsii pri karcinóme pľúc je, že k progresii dochádza v miestach relatívne ťažko dostupných, napríklad mediastinálne uzliny, centrálné lokalizované oblasti pľúc či malé noduly

na periférii pľúc, mozog, skelet. Rebiopsie tak v klinickej praxi často nie sú možné alebo predstavujú pre pacientov záťaž, vzorky sú navyše často nereprezentatívne (obsahujú málo nádorových buniek). Perspektívou je genetické testovanie z krvi, či už cirkulujúcich nádorových buniek, alebo voľnej DNA v plazme, ktoré by mohlo nahradiť rebiopsie. Ide však o experimentálny postup (11).

Pri progresii na TKI nie je vždy nutné liečbu ukončiť (10). Napríklad v prípade progresie v mozgu a pretrvávajúcej odpovede/stabilizácie v ostatných lokalitách sa bežne podá rádioterapia na mozog alebo lokálna liečba izolovanej mozgovej MTS a pokračuje sa v TKI. Progresia v mozgu môže byť spojená len s horšou penetráciou TKI cez hematoencefalickú bariéru. Rovnako v prípade izolovanej progresie len jedného ložiska je možné zvážiť jeho lokálnu liečbu (rádioterapia, výnimočne chirurgická resekcia) a pokračovať v TKI. V prípade asymptomatickej progresie môžeme zvážiť pokračovanie liečby TKI, hlavne ak ide o pomalú progresiu. Tento postup má však svoje úskalia. Jednak formálne (komunikácia so zdravotnou poisťovňou), jednak pomalá progresia nemusí mať lineárny priebeh a zrazu dôjde k rýchlej deteriorácii klinického stavu pacienta, ďalšie línie liečby sa nemusia „stihnúť“. Ďalšou možnosťou je pokračovanie liečby TKI a prídanie chemoterapie (10). U nás však nejde o registrovaný postup a má vyššie uvedené úskalia. Optimálnym postupom po progresii by boli ďalšie línie cielenej liečby v monoterapii alebo v kombinácii, podobne ako pri iných typoch nádorov. Avšak kombinácie erlotinibu či gefitinibu s inými cieľenými liekmi ako cetuximab, everolimus, desatinib či monoterapia neratinibom neukázali žiadnu objektívnu odpoveď (11). Limitáciou týchto štúdií môže byť rôzna definícia získanej rezistencie a nesúrodé genotypové údaje (11). O prekonanie rezistencie sa snažili TKI druhej generácie ako afatinib, ktorý v predklinických modeloch ukázal efektívitu pri klonoch s mutáciou T790, ukázal aj synergiu s cetuximabom. Afatinib v 2. línii po erlotinibe či gefitinibe bol skúmaný v štúdiách LUX-Lung 1 a LUX-Lung 4. Do štúdií neboli zaraďovaní len pacienti s EGFR mutáciou, vtedy to ešte nebol štandard, ale bolo použité kritérium aspoň 12 týždňov predchádzajúcej liečby erlotinibom alebo gefitinibom. Tým bol dosiahnutý vysoký podiel EGFR mutovaných, asi 70 – 80 %. Odpovede na afatinib v týchto štúdiách boli 8,2 % a 7 %, obdobie do progresie PFS bolo 4,4 a 3,3 mesiaca (12, 13). Výsledky zatiaľ nevedli k zmene klinickej praxe, zaostali nad očakávaním. U našej pacientky sme chceli použiť afatinib ako druhú líniu TKI, avšak liek pre zlý výkonnostný stav pacientky nebol podaný.

U pacientky išlo o štádium IIIB nemalobunkového karcinómu pľúc, keď je štandardne indikovaná chemorádioterapia. Prítomnosť EGFR mutácie u tejto skupiny pacientov zatiaľ nemení doterajšie postupy. Či je pacientov s EGFR mutáciou vhodných na lokálnu liečbu lepšie hneď liečiť TKI alebo najprv chemorádioterapiou, zatiaľ nie je známe. Rovnako kombinovaná liečba TKI a chemorádioterapia nie je overená (14). Štandardom zostáva liečba TKI až po progresii po chemorádioterapii. Nevýhodou v prípade rýchlej progresie po rádioterapii a nutnosti nasadenia TKI je, že začiatok liečby TKI môže zasahovať do odznievajúcej alebo prebiehajúcej postradiačnej pneumonitídy. Je známe, že samotné TKI môžu indukovať pneumonitídu. U našej pacientky, ktorá mala po rádioterapii na tumor a mediastínum ľahkú postradiačnú pneumonitídu a ktorá bola pralievčená kortikoidmi, sme kortikoidy ponechali v udržiavacej dávke preventívne aj pri začatí TKI. Erlotinib bol nasadený po odznení pneumonitídy. Pri progresii na erlotinibe CT nález svedčil pre progredujúce ochorenie, TKI indukovaná pneumonitída nebola pravdepodobná, ale nie je to možné ani vylúčiť, že spolu s progresiou ochorenia viedla ku klinickému zhoršeniu stavu.

## Záver

Prezentovaný prípad EGFR mutovanej pacientky s adenokarcinómom pľúc, liečenej v 1. línii TKI bez odpovede a s priamou rýchlou progresiou, predstavuje príklad nie veľmi častej primárnej rezistencie na TKI. Mechanizmy primárnej rezistencie nie sú veľmi objasnené.

Mechanizmy sekundárnej rezistencie sú známejšie, vo viac ako polovici prípadov ide o vznik získanej mutácie T790 spojenej s rezistenciou na TKI. Najlepšia liečba po zlyhaní TKI v 1. línii u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s EGFR mutáciou nie je známa, v súčasnosti u väčšiny pacientov podávame štandardnú chemoterapiu. Ak nebol afatinib použitý v 1. línii, je možné ho skúsiť podať v ďalšej línii, žiaľ, tento postup nie je registrovaný a je nutné žiadať výnimku. Prevencia a prekonanie rezistencie na TKI u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s EGFR mutáciou predstavuje výzvu pre medicínsky výskum.

## Literatúra

1. Kasan P, Andrašina I, Beržinec P, et al. *Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu bronchogénneho karcinómu*. Liptovský Mikuláš: REPROservis Kováč, 2013. ISBN 978-80-971494-0-6.
2. Lee JK, Shin JY, Kim S, et al. Primary resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2080–7.
3. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical Definition of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):357–360.
4. Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:433–440.
5. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*. 2010;17:77–88.
6. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer:

distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1616–22.

7. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(75):75ra26.

8. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2240–2247.

9. Shiao TH, Chang YL, Yu CJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer: a brief report. *J Thorac Oncol*. 2011;6:195–8.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: Non-small cell lung cancer, v. 4. 2014 [online]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014. Available from: <[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)>.

11. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, et al. Strategies in Overcoming Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(17):5530–5537.

12. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:528–38.

13. Katakami N, ATagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol*. 2013;31:3335–3341.

14. Zhuang H, Zhao X, Zhao J, et al. Progress of clinical research on targeted therapy combined with thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:667–675.

## MUDr. Gabriela Chowaniecová

Onkologické oddelenie  
Špecializovaná nemocnica  
sv. Svorada Zobor  
Výučbová základňa SZU  
Kláštorská 134, 949 88 Nitra  
chowaniecova@snozobor.sk

