

## **Bevacizumab+erlotinib: η νέα θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με Μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και μεταλλάξεις του EGFR.**

Γιάννης Μούντζιος MD, MSc, PhD  
Παθολόγος Ογκολόγος  
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Ο καρκίνος του πνεύμονα εξακολουθεί να αποτελεί μια παγκόσμια μάστιγα και την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο σε όλο τον πλανήτη. Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση της μοριακής βιολογίας που βρίσκεται πίσω από την παθογένεια της νόσου έχει οδηγήσει σε πολύ σημαντικές θεραπευτικές εξελίξεις, ιδιαίτερα στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), που αποτελεί και τη συχνότερη μορφή καρκίνου του πνεύμονα (85% των περιπτώσεων).

Μια από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις στον τομέα αυτό υπήρξε η ανίχνευση μεταλλάξεων σε ένα πολύ σημαντικό γονίδιο που σχετίζεται με την παθογένεια του ΜΜΚΠ, του γονιδίου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor ή EGFR). Ειδικότερα, η ανίχνευση μεταλλάξεων σε αυτό το γονίδιο απαντά σε ένα ποσοστό περίπου 8-12% των ασθενών με ΜΜΚΠ και συνδέεται με πολύ σημαντική ανταπόκριση σε μικρομοριακούς αναστολείς του ενδοκυττάριου τμήματος του υποδοχέα του EGFR (EGFR tyrosine kinase inhibitors ή EGFR-TKIs), όπως είναι το erlotinib, το gefitinib και το afatinib. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μεταλλάξεις αυτές έχει βρεθεί να είναι συχνότερες σε ασθενείς με ιστολογικό υπότυπο αδενοκαρκινώματος, σε μη καπνιστές ή ελαφροί καπνιστές, σε άτομα Ασιατικής καταγωγής και γυναίκες, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι οι μεταλλάξεις αυτές δεν δύναται να υπάρχουν και σε ασθενείς που δεν φέρουν τα συγκεκριμένα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Τα δεδομένα των κλινικών μελετών με EGFR-TKIs σε ασθενείς με ΜΜΚΠ των οποίων οι όγκοι φέρουν τις μεταλλάξεις EGFR είναι τόσο ισχυρά που σήμερα οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ξεκινούν θεραπεία αρχικά με αυτούς τους μικρομοριακούς από του στόματος αναστολείς και όχι με χημειοθεραπεία και αυτό αποτελεί σύσταση πολύ ισχυρού βαθμού (Level of Evidence 1) τόσο από την Αμερικανική όσο και από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ογκολογίας.

Μία πρόσφατη μελέτη ήρθε να προσφέρει μια ακόμα πιο σημαντική γνώση για την υπο-ομάδα αυτή των ασθενών με EGFR μεταλλάξεις. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές με EGFR-TKIs έδειχναν ένα διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου της τάξεως των 9-10 μηνών, μετά το οποίο υπήρχε αναπόφευκτη ανάδυση αντίστασης. Η ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση αυτού του αποτελέσματος οδήγησε στη συνδυασμένη μελέτη χορήγησης EGFR-TKI με τον αντι-αγγειογενετικό παράγοντα bevacizumab, που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial growth factor ή VEGF). Το bevacizumab έχει αποδεδειγμένη κλινική χρησιμότητα σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, αφού έχει βρεθεί ότι προστιθέμενο σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής παρατείνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση, ενώ και ως θεραπεία συντήρησης μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής επιφέρει σημαντικά κλινικά ωφέλη στην παράταση του διαστήματος μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Στην πρωτοποριακή αυτή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (J025567) σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, ο συνδυασμός του EGFR-TKI erlotinib με τον αντιαγγειογενετικό παράγοντα bevacizumab έδειξε μια στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη παράταση του διαστήματος μέχρι την πρόοδο νόσου από τους 9.7 στους 16 μήνες, γεγονός που αντιστοιχούσε σε μια 46% μείωση του σχετικού κινδύνου για πρόοδο νόσου [HR]=0.54, p=0.0015) συγκρινόμενο με τη μονοθεραπεία με erlotinib [1]. Ειδικότερα η μελέτη έδειξε ότι σε σύνολο 154 ασθενών, εκείνοι που έλαβαν Avastin και Tarceva εμφάνισαν 6.3 μήνες παράταση στη συνολική επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (progression-free survival, PFS), που ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης (primary endpoint), και αυτό χωρίς την εμφάνιση νέας αξιοσημείωτης τοξικότητας ή παρενεργειών πέραν των αναμενομενων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι μόνες αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν η διάρροια και το ακμοειδές εξάνθημα (πιθανώς σχετιζόμενα με το erlotinib) και η υπέρταση, θρομβώσεις και λευκωματουρία (πιθανώς σχετιζόμενα με το bevacizumab), τα οποία όμως ήταν ήπια και διαχειρίσιμα στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων. Τα αποτελέσματα της σημαντικής αυτής μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε Ιαπωνικό πληθυσμό δημοσιεύτηκαν στην Ιατρική επιθεώρηση "Lancet" τον Αύγουστο του 2014 κι έτυχαν ευρείας αποδοχής από την επιστημονική ογκολογική κοινότητα, που μιλά για μια νέα "φιλοσοφία" αντιμετώπισης των ασθενών με EGFR θετικό ΜΜΚΠ, αφού για πρώτη φορά συνδυάζεται ένας EGFR αναστολέας με έναν αντι-αγγειογενετικό παράγοντα.

Αν και τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η παρούσα μελέτη αποτελεί στην ουσία ένα "proof of concept" που αποδεικνύει ότι ο συνδυασμένος αποκλεισμός του μονοπατιού μεταγωγής αυξητικού σήματος του EGFR και του μονοπατιού της αγγειογένεσης του όγκου έχει σημαντικά κλινικά ωφέλη, όπως αποδεικνύεται και από μια σειρά από άλλες προκλινικές και πρώιμες κλινικές μελέτες που μελέτησαν την ασφαλεία και αποτελεσματικότητα του ίδιου συνδυασμού [2,3]. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και πρόκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η επιμήκυνση του διαστήματος μέχρι την πρόοδο της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού κανένας EGFR-TKI ως μονοθεραπεία δεν έχει κατορθώσει μέχρι σήμερα ως μονοθεραπεία να δώσει τόσο σημαντικά κλινικά αποτελέσματα.

Με βάση αυτά τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα, στις 8 Ιουνίου 2016 η ανακοίνωσε ότι ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έδωσε έγκριση για τη συνδυασμένη χρήση του Avastin® (bevacizumab) σε συνδυασμό με το Tarceva® (erlotinib) για τη θεραπεία πρώτης γραμμής των ασθενών με ανεγχείρητο, προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάσαντα ΜΜΚΠ των οποίων οι όγκοι φέρουν τις ενεργοποιητές μεταλλάξεις του EGFR. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αναμένεται να έχουν σημαντική κλινική επίδραση στα δεδομένα του Ευρωπαϊκού πληθυσμού μια και υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 23,000 Ευρωπαίοι Πολίτες διαγιγνώσκονται με προχωρημένο ΜΜΚΠ με EGFR μεταλλάξεις, κάτι που αντιστοιχεί σε περισσότερες από 60 τέτοιες διαγνώσεις καθημερινά [4-8]. Επιπρόσθετα το γεγονός ότι το Tarceva χορηγείται από του στόματος μια φορά την ημέρα και το Avastin με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες κάνει τον ανωτέρω συνδυασμό ιδιαίτερα ελκυστικό για την καθημερινή κλινική πράξη αφού δεν περιλαμβάνει καθόλου χημειοθεραπεία,

κάτι που έχει ιδιαίτερα ευνοϊκές επιπτώσεις για την ποιότητα ζωής των ασθενών.