

Abstrakt

Úvod: Cílená léčba nízkomolekulárními tyrozinkinázovými inhibitory (TKI), které blokují aktivaci receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), představuje jednu z nových, efektivních možností systémové léčby lokoregionálně pokročilého nebo metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Nalezení biomarkerů, které predikují efekt této léčby může vést ke zvýšení efektu léčby a prodloužení přežití pacientů.

Cíle práce: Zmapování výskytu aktivačních mutací genu EGFR a mutací genu KRAS a zjištění jejich významu pro predikci efektu léčby EGFR-TKI. Dále pak srovnání účinnosti a bezpečnosti EGFR-TKI a chemoterapie v první linii u pacientů s aktivační mutací genu EGFR.

Metody: Celkem 613 pacientů s cytologicky nebo histologicky verifikovaným NSCLC bylo vyšetřeno na aktivační mutace genu EGFR, z toho 448 pacientů bylo rovněž vyšetřeno na mutace genu KRAS. Prvoliniová léčba byla hodnocena u 54 pacientů s aktivační mutací genu EGFR. Přítomnost mutací byla detekována užitím denaturační kapilární elektroforézy a následně ověřena přímým sekvenováním DNA. Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera, srovnání bylo provedeno log-rank testem.

Výsledky: Aktivační mutace genu EGFR byly prokázány u 73 (11,9%) pacientů, častěji byly zjištěny u pacientů s adenokarcinomem ($p=0,008$), žen ($p<0,001$) a nekuřáků ($p<0,001$). Mutace genu KRAS byly prokázány u 69 (15,3%) pacientů, častěji byly zjištěny u pacientů s adenokarcinomem ($p=0,004$) a kuřáků ($p=0,006$). Medián PFS a OS u pacientů s aktivační mutací genu EGFR činil 7,2 a 14,5 vs. 2,0 a 7,5 měsíce u pacientů s *wild-type* EGFR genem ($p<0,001$, $p=0,019$). Mezi pacienty s aktivační mutací genu EGFR byl medián PFS a OS u pacientů s adenokarcinomem 10,2 a 17,7 měsíce vs. 4,7 a 6,8 měsíce u pacientů se skvamózním karcinomem ($p<0,001$, $p=0,009$). U pacientů s adenokarcinomem byl prokázán významný rozdíl v PFS ($p<0,001$) i v OS ($p=0,010$) podle přítomnosti aktivační mutace genu EGFR, ale u pacientů se skvamózním karcinomem významný rozdíl v přežití prokázán nebyl ($p=0,141$, $p=0,749$). Nebyl prokázán významný rozdíl v přežití pacientů v souvislosti s typem EGFR mutace. Medián PFS a OS u pacientů s prokázanou mutací genu KRAS činil 1,3 a 3,0 měsíce vs. 2,2 a 7,2 měsíce u pacientů s *wild-type* EGFR a *wild-type* KRAS genem ($p=0,048$, $p=0,197$). Mezi pacienty s mutací genu KRAS činil medián PFS a OS u pacientů s mutací typu G12C 1,1 a 2,3 měsíce vs. 2,3 a 3,0 měsíce u pacientů s mutací typu nonG12C ($p=0,009$, $p=0,068$). Při hodnocení prvoliniové léčby u pacientů s aktivační mutací genu EGFR činil medián PFS a OS u pacientů léčených EGFR-TKI 7,2 a 14,5 vs. 2,5 a 21,4 měsíce u pacientů léčených chemoterapií ($p<0,001$, $p=0,729$). U pacientů léčených chemoterapií jsme se setkali zejména s projevy hematologické toxicity, nevolností, zvracením, elevací jaterních testů a paresteziemi, u pacientů léčených EGFR-TKI jsme se setkali zejména s kožním exantémem a průjmy.

Závěry: Aktivační mutace genu EGFR jsme prokázali u 11,9% pacientů, nejčastěji u pacientů s adenokarcinomem, žen a nekuřáků. Mutace genu KRAS jsme prokázali u 15,3% pacientů, nejčastěji u pacientů s adenokarcinomem a kuřáků. Aktivační mutace genu EGFR predikují dobrý efekt léčby EGFR-TKI u pacientů s neskvamózním NSCLC. U pacientů se skvamózním karcinomem jsme prediktivní význam těchto mutací neprokázaly. Testování na aktivační mutace genu EGFR má význam pouze u pacientů s neskvamózním NSCLC. Mutace genu KRAS predikují nízký efekt léčby EGFR-TKI. Prokázali jsme, že prediktivní význam mají pouze mutace typu G12C. Při rozhodování o léčbě EGFR-TKI u pacientů s mutací KRAS je nutné přihlídnout zejména k typu této mutace. U pacientů s mutací KRAS G12C lze předpokládat primární rezistenci k léčbě EGFR-TKI. Prvoliniová léčba EGFR-TKI u pacientů s aktivační mutací genu EGFR je vysoce efektivní, bezpečná a pacienta méně zatěžující v porovnání s chemoterapií.