

**Vliv mutací genů EGFR a KRAS na prognózu přežití u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic
léčených inhibitory tyrosin-kináz (srovnání výsledků léčby gefitinibem a erlotinibem)
- M. Minárik¹, L. Benešová¹, B. Belšánová¹, P. Mukenšnabl², Fr. Brůha³, M. Pešek³**

¹Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac International, Praha

²Šiklův patologicko-anatomický ústav, FN Plzeň,

³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Plzeň

SOUHRN

Úvod: Nízkomolekulární inhibitory tyrozinkinázy EGFR erlotinib a gefitinib prokázaly účinnost u některých skupin nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), v době do progresu a přežívání nemocných.

Cíl: Cílem studie bylo nepřímé porovnání obou preparátů ve vztahu ke genetickým prediktorům: senzitivním mutacím genu pro EGFR, mutacím genu KRAS, morfologickým typům novotvarů a kuřáckým zvyklostem nemocných.

Soubory a metodika: Autoři vyšetřili výše uvedené mutace u 367 nemocných s NSCLC, 280 nemocných léčených v rámci EAP gefitinibem a 87 nemocných léčených erlotinibem. Genové mutace byly vyšetřovány pomocí PCR fragmentační analýzy a denaturační pro kapilární elektroforézy. Kaplan-Meyerovy křivky byly konstruovány pro čas do progresu a celkové přežití u dvou uvedených léčebných schémat po rozdělení do podskupin na základě histologického typu nádoru, kuřáckého statusu a výskytu mutace.

Výsledky: V žádné ze sledovaných podskupin nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi erlotinibem a gefitinibem v době do progresu nemoci. Celková doba přežití byla delší při léčbě erlotinibem (erlotinib-gefitinib MST 281 vs 207 dní, $p = 0,0076$, HR = 1,4851, 95% CI 1,1018 - 1,8852). Ve skupině nemocných léčených erlotinibem bylo celkové přežití významně delší u nekuřáků (p MST erlotinib nedosažen, gefitinib 268 dní, $p = 0,0036$), u adenokarcinomů (MST erlotinib vs gefitinib 562 vs 231 dní, $p = 0,0046$), u EGFR negativních adenokarcinomů (MST erlotinib vs gefitinib 228 vs 119 dní, $p = 0,0162$) a u nekuřáků se st. nemoci IV (erlotinib vs gefitinib MST erlotinibu nedosažen, gefitinib 322 dní, $p = 0,0249$). Naproti tomu celkové přežití KRAS pozitivních epidermoidních karcinomů je významně delší při léčbě gefitinibem (MST erlotinib vs. gefitinib 64 vs 252 dní, $p = 0,0122$).

Závěr: Výsledky srovnávací studie dokládají delší přežití nemocných léčených erlotinibem, rozdíl je možno dle literárních údajů vysvětlit výhodnější farmakokinetikou erlotinibu. Farmakokinetiku erlotinibu může nepříznivě ovlivnit kouření. Účinnost obou preparátů se jeví srovnatelná u nemocných s pozitivními mutacemi EGFR, lepší účinnost gefitinibu u KRAS pozitivních epidermoidních karcinomů by měla být potvrzena nebo vyloučena další studií.

Klíčová slova: NSCLC, gefitinib, erlotinib, EGFR, KRAS, mutace