

# A LUX-Lung 3 vizsgálat ismertetése

Ostoros Gyula

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest

A LUX-Lung 3 egy randomizált, fázis III vizsgálat, mely az afatinib versus pemetrexed/cisplatin kezelés első vonalbeli hatékonyságát vizsgálta előrehaladott stádiumú pulmonalis adenocarcinoma esetén EGFR aktiváló mutációval rendelkező betegeknél. A vizsgálat célja az afatinib hatékonyságának és biztonságosságának összevetése volt a pemetrexed/cisplatin kombinációval EGFR-mutáció-pozitív adenocarcinomás betegek esetén. A vizsgálat során 345 beteget randomizáltak, ebből 230 beteg került az afatinib- (40 mg/nap), míg 115 beteg a pemetrexed/cisplatin-karba. A vizsgálati szert tartalmazó karban az adatok értékelésénél 65 beteg kapott még kezelést, a pemetrexed/cisplatin-karon már egy beteg sem. 91 beteg európai, a többiek ázsiaiak. 121 férfi és 224 nő került bevonásra, mintegy 68% volt soha nem dohányzó, 30% korábban dohányzott, míg a vizsgálat kezdetekor dohányzók aránya mindössze 2% volt. Tünetmentes agyi áttét megengedett volt, PS 0-1-es betegek kerültek bevonásra. A betegek 90%-a négyes onkológiai stádiumba tartozott, a maradék III/B stádiumba.

89% klasszikus mutációval rendelkezett (Del19/L858R). Ennek megfelelően kiemelendő, hogy a ritka mutációk aránya csupán 11% volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (PFS), a másodlagos végpont a teljes túlélés (OS), a terápiás válasz, a betegek életminőségének változása, a kezelés biztonságossága. Az elsődleges célkitűzés teljesült (PFS szignifikáns megnövekedése - független elemzők által).

A teljes vizsgálati populációt tekintve a medián PFS 11,1 hónap az afatinib-karban, 6,9 hónap a kemoterápia-karban; HR=0,58 (95% CI: 0,43-0,78),  $p=0,0004$ . Del1+L858R mutációk esetén a medián PFS 13,6 hónap az afatinib-karban, 6,9 hónap a kemoterápiás karban; HR=0,47 (95% CI: 0,34-0,65),  $p<0,0001$ . A független értékelésnél a terápiás válasz az afatinib-karban 56%, a pemetrexed/cisplatin-karban 23% volt. Ugyanez a klasszikus mutációval rendelkezőknél 61 versus 22%. A terápiával összefüggésbe hozható (drug-related) súlyos mellékhatások aránya a két csoportban nem különbözött (14,4%). A hasmenések aránya 95%, a rash kialakulásának aránya 89% volt

az afatinibvel kezeltéknél. Kiemelendő azonban, hogy a grade III mellékhatások aránya 14 illetve 16% volt, grade IV-es mellékhatást csupán egy betegnél észleltek. A köhögés, a nehézlégzés és a fájdalom fokozódásának üteme szignifikánsan lassabb volt az afatinibet kapó betegek esetén. Az életminőséget elemző kérdőív (EORTC QRQ C30) tanúsága szerint minden nézett paraméter szerint az afatinib-csoportban jobb életminőséget jeleztek a betegek. Összességében a LUX-Lung 3 az eddigi legnagyobb prospektív klinikai vizsgálat EGFR-mutáció-pozitív tüdőrák esetén, és először szerepelt komparátor protokollként a pemetrexed/cisplatin kombináció. Az afatinib szignifikánsan megnövelte a terápiás választ és a betegségkontroll arányt a kemoterápiához képest. A biztonságosság megfelelt a korábbi afatinib-vizsgálatokban észlelt mellékhatásprofilnak. Az első vonalban alkalmazott afatinib-kezelés szignifikánsan megnövelte a PFS-t, a tüdőrákkal kapcsolatos tünetek rosszabbodását javította, illetve halasztotta, javította a betegek életminőségét.

## KOMMENTÁR

Az EGFR aktiváló mutációval rendelkező nem-kissejtes tüdőrák esetén az első generációs reverzibilis EGFR tirozinkináz-gátló vegyületek (EGFR-TKI) hatékonynak bizonyultak első vonalban, szignifikáns progressziómentes túlélési előnyt mutatva a ha-

gyományos platina-bázisú kettős kemoterápiával összevetve (1–5).

Az afatinib szájon át alkalmazható, második generációs, irreverzibilis HER-gátló, mely támadáspontja az EGFR, HER2 és HER4. Hatékony az EGFR-rezisztenciát jelző T790M mutáció esetén is (6). A LUX-Lung vizsgálati program nyolc különböző klinikai vizsgálatban kutatja, illetőleg kutatta

az afatinib hatékonyságát nem-kissejtes tüdőrákban. Ebből négyben EGFR aktiváló mutációval rendelkező adenocarcinomás betegeket vizsgáltak. A LUX-Lung 2 vizsgálat (7) egykarú fázis II-es vizsgálat, melynek rendkívül biztató eredményei alapján (ORR: 66%; medián PFS: 12 hónap – első vonal, független elemzők), tervezték meg a LUX-Lung 3 trial-t. Az ed-

digi legnagyobb betegszámú vizsgálat, mely az első vonalban alkalmazott EGFR-TKI hatékonyságát vizsgálta EGFR-mutáns betegeknél. A jelenleg adenocarcinoma esetén leghatékonyabbnak tartott platina kettős kombinációt választották komparátorként, a pemetrexed/cisplatin kombinációt. A betegek többsége ázsiai volt, de még így is 91 europid beteg került a vizsgálatba. Nem eldöntött kérdés még, hogy azonos genetikai hibával rendelkező (Del19/L858R) europid és ázsiai betegek esetén az EGFR-TKI hatékonysága különbözik-e? A közeljövőben várható elemzés analizálja, illetőleg veti össze az afatinib hatékonyságát az ázsiai és a europid betegek esetén a LUX-Lung 3 vizsgálatban. A még afatinib-kezelés alatt álló 65 beteg többségében europid. A vizsgálatba bevont betegek női túlsúlya nem meglepő, illetőleg az aktív dohányzók elenyésző aránya sem, az EGFR-mutáns tüdő-adenocarcinoma jellemzője. Rendkívül érdekes azonban az a tény, hogy ha a ritka mutációkat mutató betegek eredményeit kivették a vizsgálatból, a PFS 11,1 hónapról 13,6 hónapra emelkedett, ami azt sugallja (bár még a részletes elemzések hátravannak), hogy a ritka mutációk esetén az EGFR-TKI-terápia hatástalan. Ezzel összeecseng annak a koreai vizsgálatnak az eredménye, mely a ritka mutációk esetén az első generációs EGFR-TKI vegyületek hatékonyságát elemzi. A nem klasszikus (Del19/L858R) mutációval rendelkező EGFR-TKI-val kezelt betegek esetén a PFS csupán 2,1 hónap volt (8). Nagyon fontos, hogy a LUX-Lung 3 vizsgálatban a PFS elemzése független elemzők

által történt, mely a hitelességet növeli. A súlyos mellékhatások tekintetében a vizsgálat két karában nem volt különbség. A hasmenés és a rash csaknem minden betegnél előfordult, de grade 4-es mellékhatás gyakorlatilag nem mutatkozott. Emellett azonban az afatinib-csoportban a betegek életminősége javult, mely azt mutatja, hogy a mellékhatások előfordulásának gyakorisága és a betegek életminőségének változása egyáltalán nem mozog szükségyszerűen párhuzamosan. Európában első vonalban, illetőleg minden terápiás vonalban EGFR-mutáció esetén eddig két első generációs EGFR-TKI vegyület van törzskönyveztve (gefitinib, erlotinib). Az afatinib a LUX-Lung 3 vizsgálat eredménye alapján várhatóan mihamarabb törzskönyvezést nyer. Kérdés, hogy lokálisan előrehaladott és előrehaladott stádiumú, tüdő-adenocarcinomás betegek esetén az afatinib-terápia hova illeszthető a klinikai gyakorlatba? A gefitinib és az erlotinib tekintetében nem ismert mérvadó fázis III-as vizsgálat, mely a két szer hatékonyságát közvetlenül, prospektív módon összehasonlítja. A különböző vizsgálatok eredményeinek összevetése tudománytalan. Izgalmas kérdés azonban, hogy a LUX-Lung 7-es vizsgálatban a gefitinib hatékonyságát az afatinibbel prospektíven hasonlítják össze EGFR-mutáns adenocarcinomás betegeknél. A lezárult LUX-Lung 3 vizsgálat alapján az afatinib egy új hatékony terápiás lehetőség az EGFR-mutáns (Del19/L858R) előrehaladott stádiumú adenocarcinomás betegek terápiájában első vonalban.

A LUX-Lung 3 vizsgálat ismertetése az alábbi közlemény alapján készült:

- Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 30(suppl): LBA7500, 2012

## IRODALOM

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957, 2009
2. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380–2388, 2010
3. Mitsudomi T. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121–128, 2010
4. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:735–742, 2011
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239–246, 2012
6. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 27:4702–4711, 2008
7. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:539–548, 2012
8. Keam B, Kim D-W, Park JH, et al. Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) and efficacy of tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 30(suppl): abstr 7566, 2012