

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Afatynib — obecne zastosowania i perspektywy

Afatinib — current applications and perspectives

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

 Krzakowski M. Afatinib — current applications and perspectives. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 12–17.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

 Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
 Klinika Nowotworów Płuca  
 i Klatki Piersiowej  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. Rentgena 5, 02–781 Warszawa

**STRESZCZENIE**

Stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu przyczyniło się do istotnego poprawienia jakości życia i wydłużenia czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR*. Inhibitory tyrozynowej kinazy — w porównaniu z chemioterapią — powodują mniej niepożądanych działań związanych z leczeniem. Inhibitory tyrozynowej kinazy mogą mieć działanie odwracalne (erlotynib i gefitynib) lub nieodwracalne (afatynib), co może mieć znaczenie pod względem możliwości wykorzystania w praktyce klinicznej. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy oraz potencjalne możliwości wykorzystania afatynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy raka płuca, receptor naskórkowego czynnika wzrostu nieodwracalny inhibitor tyrozynowej kinazy, afatynib

**ABSTRACT**

The use of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors resulted in significantly improved quality of life and survival prolongation in patients with advanced lung adenocarcinoma harbouring activating *EGFR* mutations. Tyrosine kinase inhibitors — compared with chemotherapy — produce less treatment-related adverse effects. Tyrosine kinase inhibitors may have either reversible or irreversible activity, which may be important for their use in clinical practice. This paper presents current knowledge and potential use of afatinib in non-small cell lung cancer patients.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, irreversible tyrosine kinase inhibitor, afatinib

 Copyright © 2016 Via Medica  
 ISSN 2450–1646

**Wprowadzenie**

Niezadowolające wyniki chemioterapii stosowanej z założeniem paliatywnym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym były przyczyną podejmowania prób wprowadzenia nowych — bardziej skutecznych — metod leczenia. Zidentyfikowanie znaczenia wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów zależnych od przez błonowych receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER, *human epidermal receptor*) miało istotne znaczenie dla zrozumienia biologii NDRP i ewolucji możliwości leczenia. Receptory rodziny HER — HER1 (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), HER2, HER3 i HER4 — są białkami powierzchniowymi złożonymi z części zewnątrz-

oraz śród- i wewnątrz błonowej. Z wyjątkiem HER2 są aktywowane przez odpowiednie ligandy. Ligandem dla EGFR (HER1) jest między innymi naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*). Aktywacja receptorów rodziny HER skutkuje homodimeryzacją lub heterodimeryzacją i autofosforylacją wewnątrzkomórkowej części białka receptorowego za pośrednictwem tyrozynowej kinazy (TK, *tyrosine kinase*), czego następstwem jest pobudzenie procesu przekazywania sygnałów powodujących nasilenie proliferacji i migracji oraz inwazyjności i innych zjawisk związanych z progresją nowotworu [1]. Duże stężenie EGF i innych ligandów oraz nadmierna ekspresja białka EGFR i mutacje lub amplifikacja w genie *EGFR*, który koduje białko EGFR, powodują aktywację szlaku sygnałowego EGFR [1, 2].

Pierwsze leki o działaniu hamującym szlak EGFR zostały zsyntetyzowane już w latach 80. XX wieku [3]. Obecnie leki anty-EGFR — wykorzystywane w praktyce klinicznej u chorych na NDRP — obejmują drobnocząsteczkowe inhibitory TK EGFR o działaniu hamującym autofosforylację (erlotynib, gefitynib, afatynib) oraz monoklonalne przeciwciała (cetuksymab, necytimumab), które blokują łączenie ligandu z receptorem [4].

Początkowe badania kliniczne z losowym doбором chorych, których celem było określenie klinicznej wartości inhibitorów TK EGFR, dotyczyły drugiej linii leczenia (sytuacja niepowodzenia chemioterapii pierwszej linii z udziałem pochodnych platyny) i zakładały porównanie gefitynibu lub erlotynibu z placebo [5, 6]. Badania przyniosły sprzeczne wyniki — w badaniu z erlotynibem (BR-21) [5] wykazano znamienne różnice w zakresie mediany czasu przeżycia ogółem wynoszącą 2 miesiące, czego nie osiągnięto natomiast w badaniu z gefitynibem (ISEL) [6]. W ocenie wyników obu badań należy uwzględnić fakt kwalifikowania chorych niezależnie od stanu genu *EGFR*.

Odkrycie predykcyjnego znaczenia aktywujących mutacji w genie *EGFR* na podstawie wyników badań *in vitro* [7], które następnie zostało potwierdzone w bardzo wielu badaniach klinicznych, zmieniło zasadniczo wykorzystanie inhibitorów TK EGFR i wyniki leczenia chorych na zaawansowanego NDRP [8]. Delecje w eksonie 19. oraz substytucje w eksonie 21. stanowią około 85% wszystkich mutacji aktywujących w genie *EGFR* i występują u około 10–12% osób rasy kaukaskiej oraz 40–50% chorych należących do rasy żółtej [9]. Chorzy z wymienionymi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* uzyskują — w porównaniu z chemioterapią — lepsze wyniki leczenia pierwszej i drugiej linii inhibitorami TK EGFR przy mniej wyrażonych działaniach niepożądanych i lepszej jakości życia.

## Charakterystyka farmakologiczna afatynibu

Afatynib ma zdolność nieodwracalnego łączenia się z EGFR (HER1) oraz HER2 i HER4 (tzw. inhibitor pan-HER). Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że powinowactwo wobec EGFR jest w przypadku afatynibu większe, gdy jest obecna delecja w eksonie 19. genu *EGFR*. Inną cechą o potencjalnym znaczeniu w praktyce klinicznej jest większa niż w przypadku erlotynibu i gefitynibu aktywność w sytuacji obecności mutacji T790M, która odpowiada za występowanie oporności na leczenie anty-EGFR [10].

Afatynib może być stosowany z równą skutecznością w dobowej dawce 40 mg lub 50 mg. Najwyższe stężenie leku w osoczu jest osiągnięte po 2–6 godzinach, a przekształcanie afatynibu w postaci skoniugowane jest mniej nasilone przy lepszej dystrybucji tkankowej niż

w przypadku odwracalnych inhibitorów TK EGFR. Okres półtrwania afatynibu wynosi 34–37 godzin [11].

## Badania kliniczne z udziałem afatynibu

Program klinicznych badań nad możliwościami wykorzystania afatynibu u chorych na NDRP (LUX-Lung — tab. 1) obejmował prospektywne doświadczenia, które dotyczyły pierwszej i drugiej lub kolejnej linii leczenia [12–19]. Badania LUX-Lung z losowym doбором chorych zakładały — w większości — porównanie z chemioterapią, a w dwóch przypadkach przeprowadzono porównawczą ocenę wartości afatynibu oraz innego leku anty-EGFR (erlotynib i gefitynib). Badania prowadzono u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego ze względu na znacznie większą częstość występowania mutacji aktywujących w genie *EGFR*, a w przypadku jednego afatynib porównywano z chemioterapią u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca.

Badania bez uwzględnienia oceny stanu genu *EGFR*

W badaniach prowadzonych z udziałem chorych, którzy nie byli kwalifikowani na podstawie stanu genu *EGFR* [12–14], wykazano możliwość uzyskania całkowitego przeżycia w granicach 11–19 miesięcy oraz znaczących korzyści pod względem opanowania objawów i poprawy jakości życia chorych.

W badaniu LUX-Lung 5 [14] chorzy z progresją choroby podczas leczenia odwracalnymi inhibitorami TK EGFR i stosowania chemioterapii otrzymywali afatynib w skojarzeniu z paklitaksemem — znamienne różnice pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (5,6 wobec 2,8 miesiąca) uzyskana pod wpływem stosowania afatynibu i paklitakselu może świadczyć o możliwości uzyskiwania korzyści z przedłużonego hamowania szlaku EGFR po wystąpieniu progresji w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

W dodatkowej analizie retrospektywnej badania LUX-Lung 1 [12] potwierdzono związek korzyści z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Korzystny wpływ paliatywny został potwierdzony na podstawie wyników późniejszego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii [20].

Brak znamiennego wpływu na czas przeżycia ogółem w badaniach LUX-Lung 1 [12] oraz LUX-Lung 5 [14] tłumaczono stosowaniem afatynibu u chorych z grup kontrolnych obu badań w sytuacji wystąpienia progresji choroby.

Badania z uwzględnieniem oceny stanu genu *EGFR* (obecność mutacji)

Wśród czterech badań prowadzonych u chorych z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR*, któ-

Tabela 1. Badania LUX-Lung (LL) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

| Badania bez doboru na podstawie stanu <i>EGFR</i> u chorych wcześniej otrzymujących leczenie anty- <i>EGFR</i>                           |                |  |   |  |
|--|----------------|--|---|--|
| Badanie  | Liczba chorych | Główne założenia   | Leczenie  | Najważniejsze wyniki   |
| LL1 [12]   | 585            | Faza IIb–III<br>Rak gruczołowy<br>Wcześniejsza chemioterapia (1–2)<br>lub lek anty- <i>EGFR</i><br>Cel główny — OS   | Afatynib 50 mg/d.<br>wobec placebo  | OS — 10,8 wobec 12<br>miesiący (HR 1,08; p = 0,74)<br>PFS — 3,3 wobec 1,1 miesiąca<br>(HR 0,38; p < 0,0001)  |
| LL4 [13]   | 62             | Faza II bez randomizacji<br>Rak gruczołowy (rasa żółta)<br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>(1–2) i anty- <i>EGFR</i> +/- (odpowiedź)<br>Cel główny — ORR     | Afatynib 50 mg/d.   | ORR — 8,2%<br>PFS — 4,4 miesiąca<br>OS — 19 miesięcy   |
| LL5 [14]   | 202            | Faza III<br>NDRP<br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>(> 1) i anty- <i>EGFR</i> +/-<br>Cel główny — PFS  | Afatynib 40 mg/d. + PXL<br>80 mg/m <sup>2</sup> 7/8 tygodni<br>wobec<br>chemioterapia według<br>decyzji badaczy | PFS — 5,6 wobec 2,8 miesiąca<br>(HR 0,6; p = 0,003)<br>OS — 12,2 wobec 12,2 miesiąca<br>(HR 1; p = 0,994)<br>ORR — 32,1% wobec 13,2%<br>(HR 3,1; p = 0,005)  |
| Badania u chorych z mutacją <i>EGFR</i> wcześniej nieotrzymujących leczenia anty- <i>EGFR</i>  |                |  |   |  |
| LL2 [15]   | 129            | Faza II bez randomizacji<br>Rak gruczołowy z <i>mEGFR</i><br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>Wcześniejsze leczenie anty- <i>EGFR</i> +/-<br>Cel główny — ORR | Afatynib 40–50 mg/d.  | ORR — 61%<br>PFS — 10,1 miesiąca<br>OS — 24,8 miesiąca   |
| LL3 [16]   | 345            | Faza III<br>Rak gruczołowy z <i>mEGFR</i><br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>Wcześniejsze leczenie anty- <i>EGFR</i> +/-<br>Cel główny — PFS                 | Afatynib 40 mg/d.<br>wobec<br>DDP 75 mg/m <sup>2</sup> d1<br>PXD 500 mg/m <sup>2</sup> d1<br>6 cykli            | PFS — 11,1 wobec 6,9 miesiąca<br>(HR 0,58; p = 0,001)<br>OS — 28,2 wobec 28,2 miesiąca<br>(HR 0,88; p = 0,385)<br>ORR — 56% wobec 23%<br>(p = 0,001)<br>OS (delecja ekson 19.) — 33,3<br>wobec 21,1 miesiąca   |
| LL6 [17]   | 364            | Faza III<br>Rak gruczołowy z <i>mEGFR</i><br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>Wcześniejsze leczenie anty- <i>EGFR</i> +/-<br>Cel główny — PFS                 | Afatynib 40 mg/d.<br>wobec<br>DDP 75 mg/m <sup>2</sup> d1<br>GCB 1000 mg/m <sup>2</sup> d1 i 8<br>6 cykli       | PFS — 11,0 wobec 5,6 miesiąca<br>(HR 0,28; p = 0,001)<br>OS — 23,1 wobec 23,5 miesiąca<br>(HR 0,93; p = 0,6137)<br>ORR — 67% wobec 23%<br>(p = 0,0001)<br>OS (delecja ekson 19.) — 31,4<br>wobec 18,4 miesiąca |
| LL7 [18]   | 319            | Faza III<br>Rak gruczołowy z <i>mEGFR</i><br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>Wcześniejsze leczenie anty- <i>EGFR</i> +/-<br>Cel główny — PFS, TTF, OS        | Afatynib 40 mg/d.<br>wobec<br>gefitynib 250 mg/d.   | PFS — 11,0 wobec 10,9 miesiąca<br>(HR 0,73; p = 0,0165)<br>TTF — 13,7 wobec 11,5 miesiąca<br>(HR 0,73; p = 0,0073)<br>OS +/-<br>ORR — 70% wobec 56%<br>(p = 0,0083)  |
| Badanie bez doboru na podstawie stanu <i>EGFR</i> u chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka wcześniej otrzymujących chemioterapię |                |  |   |  |
| LL8 [19]   | 669            | Faza III<br>Rak płaskonabłonkowy<br>Wcześniejsza chemioterapia +/-<br>Cel główny — PFS   | Afatynib 40 mg/d.<br>wobec<br>erlotynib 150 mg/d.   | PFS — 2,7 wobec 1,9 miesiąca<br>(HR 0,81; p = 0,0053)<br>OS — 7,9 wobec 6,8 miesiąca<br>(HR 0,81; p = 0,0077)<br>ORR — 5,5% wobec 2,8%<br>(p = 0,0551)   |

LL — LUX Lung; OS (*overall survival*) — czas przeżycia ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; NDRP — niedrobnokomórkowy raka płuca; *mEGFR* — obecna mutacja w genie *EGFR*; DDP — cisplatyna; PXD — pemetreksed; GCB — gemcytabina; d1 — dzień 1. Cyklu; d8 — dzień 8. cyklu; TTF (*time to treatment failure*) — czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

rzy wcześniej nie otrzymywali leków anti-EGFR [15–18], w trzech plan zakładał randomizację (badania III fazy) wobec chemioterapii [16, 17] lub odwracalnego inhibitora TK EGFR [18]. Czwarte z badań — LUX-Lung 2 — miało charakter doświadczenia II fazy — uzyskano bardzo wysoki odsetek odpowiedzi (61%) oraz znaczące wskaźniki przeżycia (mediana, odpowiednio, czas przeżycia wolnego od progresji 10 miesięcy i czas przeżycia ogółem niemal 25 miesięcy). Nie odnotowano różnic w zależności od stosowanej dawki dobowej afatynibu (40 wobec 50 mg), ale obserwowano znacząco większą toksyczność w przypadku większej dawki leku [15].

Największą wartość mają badania z losowym doborem chorych [16–18]. Badania LUX-Lung 3 [16] i LUX-Lung 6 [17] miały bardzo podobną strukturę — afatynib porównano z chemioterapią z udziałem cisplatyny w pierwszej linii leczenia u chorych z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR*, a celem głównym było wykazanie znamiennej różnicy pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Częstość występowania mutacji w genie *EGFR* była bardzo podobna dla obu badań i obu porównywanych metod leczenia z niewielką przewagą delecji w eksonie 19. wobec substytucji w eksonie 21. (inne rodzaje mutacji dotyczyły około 11% chorych). Większość uczestników obu badań stanowili chorzy rasy wschodnioazjatyckiej (LUX-Lung 3 — 72%, LUX-Lung 6 — 100%). W obu badaniach osiągnięto znamiennej różnicę na korzyść afatynibu w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (LUX-Lung 3 — mediana 11,1 wobec 6,9 miesiąca, LUX-Lung 6 — mediana 11 wobec 5,6 miesiąca), co było głównym celem obu badań. W badaniu LUX-Lung 3 znamienne różnica na korzyść afatynibu została odnotowana również podczas porównania wyników uzyskanych u chorych z jedną z głównych mutacji w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.) oraz innymi zaburzeniami (mediana, odpowiednio, 13,6 i 11 miesięcy). Nie stwierdzono różnic między wynikami chorych poddawanych chemioterapii lub otrzymujących afatynib pod względem czasu przeżycia ogółem, natomiast całkowite przeżycie chorych z obecnością delecji w eksonie 19. było — w porównaniu z chemioterapią — znamienne dłuższe (mediana, odpowiednio, 33,3 wobec 21,1 miesiąca w badaniu LUX-Lung 3 oraz 31,4 wobec 18,4 miesiąca w badaniu LUX-Lung 6).

Łączna analiza wyników obu badań — przeprowadzona wobec podobieństwa założeń omawianych doświadczeń — wykazała znamienne wydłużenie czasu przeżycia ogółem pod wpływem afatynibu (mediana — 27,3 po zastosowaniu afatynibu wobec 24,3 miesiąca po chemioterapii). Wspomniana korzyść była zależna od bardzo znacznego wydłużenia czasu przeżycia ogółem stwierdzonego u chorych z delecją w eksonie 19. (mediana — 31,7 wobec 20,7 miesiąca), podczas gdy u chorych z substytucją w eksonie 21. genu *EGFR* lepsze

wyniki obserwowano po zastosowaniu chemioterapii (mediana — afatynib 22,1 miesiąca, chemioterapia 26,9 miesiąca) [21].

Wyniki badań LUX-Lung 2 oraz 3 i 6 poddano również retrospektywnej analizie łącznej pod względem aktywności afatynibu u chorych z obecnością nietypowych mutacji w genie *EGFR*, które stwierdzono u 12% leczonych (75/600) [22]. W przypadku obecności niektórych spośród tzw. nietypowych mutacji stwierdzono znaczącą aktywność afatynibu — czas przeżycia wolnego od progresji choroby i ogólnego był dłuższy w przypadku mutacji punktowych i duplikacji (Gly719Xaa, Leu861Gln, Ser768Ile) w eksonach 18.–21. (mediana — odpowiednio — 10,7 i 19,4) w porównaniu z innymi zaburzeniami w genie *EGFR*. W przypadku pierwotnych mutacji T790M w eksonie 20. genu *EGFR* (zaledwie 2% chorych) wyniki leczenia afatynibem były gorsze niż u chorych z mutacjami punktowymi i duplikacjami wymienionymi wyżej (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i ogólnego — odpowiednio — wartość 2,9 i 14,9 miesiąca) [22].

Wyniki badania LUX-Lung 7 [18] przedstawiono jedynie w postaci doniesienia zjazdowego — porównanie wartości afatynibu i gefitynibu w leczeniu pierwszej linii zostało przeprowadzone u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego, u których występowała jedna z typowych mutacji w genie *EGFR* (nie kwalifikowano chorych z mutacjami innymi niż delecja w eksonie 19. i substytucja w eksonie 21.). Wielkość badanej populacji dostosowano do jednego z głównych celów badania, którym było wykazanie różnicy w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (pozostałe główne cele — czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i czas przeżycia ogółem), co może powodować wątpliwości w interpretowaniu wyników. Chorzy rasy kaukaskiej stanowili około 42% badanej populacji, a charakterystyka demograficzno-kliniczna obu grup była bardzo podobna. Po trwającej około 27 miesięcy obserwacji stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby i niepowodzenia leczenia o 27% dla obu wskaźników (mediana — tab. 1). Analiza krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała utrzymywanie się różnicy na korzyść afatynibu w obserwacji 18- i 24-miesięcznej. Odpowiedzi były częstsze wśród chorych otrzymujących afatynib (tab. 1) i trwały dłużej o 2 miesiące. Dotychczas nie przedstawiono wyników analizy wpływu obu leków na czas przeżycia ogółem. Niepożądane następstwa — typowe dla obu leków — nie powodowały przerwania leczenia.

Badanie u chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka płuca

W badaniu III fazy LUX-Lung 8 [19] porównano wartość afatynibu i erlotynibu w leczeniu pierwszej linii

Tabela 2. Częstość występowania niepożądanych działań afatynibu o znacznym nasileniu (stopnie 3.–5.) w badaniach z losowym doбором chorych (badania w raku gruczołowym z wyłącznym stosowaniem afatynibu)

|                          | LL1 [12] | LL2 [15]# | LL3 [16] | LL6 [17] | LL7 [18] |
|--------------------------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| Biegunka                 | 17%      | 7%        | 14%      | 5%       | 12%      |
| Wysypka skórna           | 14%      | 7%        | 16%      | 15%      | 9%       |
| Oslabienie               | 3%       | 3%        | /-/      | 0        | 6%       |
| Zapalenie błon śluzowych | 3%       | 0         | 9%       | 5%       | 4%       |
| Zmiany paznokci          | 5%       | 7%        | 11%      | 0        | 2%       |
| Nudności                 | 2%       | 0         | 1%       | 0        | 1%       |

/-/ — brak informacji; # — informacje dla afatynibu w dobowej dawce 40 mg

u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca. Znamienne różnice na korzyść afatynibu były jednak liczbowo niewielkie (czas przeżycia wolnego od progresji choroby — 2,6 wobec 1,9 miesiąca, czas przeżycia ogółem — 7,9 wobec 6,8 miesiąca), natomiast odsetek chorych z tzw. kontrolą choroby (suma obiektywnych odpowiedzi) był 2-krotnie większy w przypadku afatynibu. Biegunka w stopniu 3. nasilenia występowała częściej po zastosowaniu afatynibu, natomiast zmiany skórne w stopniu 3. były częstsze w przypadku chorych leczonych erlotynibem. Porównanie efektu łagodzącego dolegliwości wykazało, że afatynib zapewniał znamienne częściej opanowanie duszności i kaszlu.

Skuteczność u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym

W badaniach programu LUX-Lung mogli uczestniczyć chorzy z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym pod warunkiem stabilnego stanu neurologicznego. Wydaje się, że afatynib jest skuteczny u wymienionych chorych w przypadku obecności mutacji w genie *EGFR*, co wynika z obserwacji w badaniu LUX-Lung 3 [16]. W ramach łącznej analizy wyników badań LUX-Lung 3 [16] i LUX-Lung 6 [17] przeprowadzono ocenę wartości afatynibu w przypadku obecności tzw. bezobjawowych przerzutów w mózgu w chwili rozpoczęcia stosowania leku (ogółem 81 chorych). Czas przeżycia wolnego od progresji choroby chorych otrzymujących afatynib był znamienne dłuższy w porównaniu z poddawanymi chemioterapii (mediany — odpowiednio — 8,2 i 5,4 miesiąca) [23].

Wyniki leczenia chorych w ramach programu tzw. rozszerzonej dostępności leku — prowadzonego w Niemczech [24] — potwierdzają skuteczność afatynibu u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, chociaż charakter badania nie pozwala na zakwalifikowanie wyników do naukowego dowodu najwyższej kategorii. W cytowanym badaniu porównano wyniki leczenia afatynibem uzyskane u chorych z lub bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym,

k którzy wcześniej otrzymali chemioterapię i odwracalny inhibitor TK EGFR oraz napromienianie. Obie grupy chorych zostały dobrane pod względem porównywalności najważniejszych czynników charakterystyki klinicznej, a u większości obecna była jedna z typowych mutacji w genie *EGFR*. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był podobny u chorych z lub bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Niepożądane działania

Niepożądanymi działaniami, które najczęściej występują w związku ze stosowaniem afatynibu, są zmiany skórne i okołopaznokciowe, stany zapalne błon śluzowych oraz biegunka i ogólne osłabienie (tab. 2). Częstość występowania wymienionych działań w stopniach znacznego nasilenia nie przekracza kilkunastu procent.

Charakter zmian jest związany z umiejscowieniem EGFR w komórkach nabłonka skóry oraz błon śluzowych układu pokarmowego i jest charakterystyczny dla wszystkich leków anty-EGFR. Bezpośrednie porównania odwracalnych inhibitorów TK EGFR i afatynibu — pochodzące z badań LUX-Lung 7 [18] i LUX-Lung 8 [19] — wskazują na podobną częstość działań niepożądanych o nasileniu w stopniach 3. i 4., przy czym biegunki występowały częściej po zastosowaniu afatynibu, a zmiany skórne były częstsze po odwracalnych inhibitorach TK EGFR. Charakterystyczne jest, że poważne działania niepożądane częściej obserwowano podczas wcześniejszych badań LUX-Lung — prawidłowe i wczesne rozpoznawanie powikłań oraz odpowiednie postępowanie mogą istotnie zmniejszyć częstość występowania poważnych działań niepożądanych. Poza tym działania niepożądane są mniejszym zagrożeniem w przypadku stosowania dobowej dawki 40 mg [11]. Odpowiednie postępowanie zapobiegawcze i lecznicze oraz zmniejszenie dobowej dawki afatynibu do 30 lub 20 mg ogranicza częstość przerywania leczenia afatynibem do około 2–3% [25]. Chorzy otrzymujący afatynib oraz odwracalne inhibitory TK EGFR powinni mieć zapewnioną możliwość stałego kontaktowania się z lekarzami

— wczesne zgłoszenie niepożądanych objawów pozwala na zastosowanie odpowiedniego postępowania, które zapobiega w większości wystąpieniu poważnych powikłań (np. w przypadku pojawienia się luźnych stolców wczesne zastosowanie loperamidu — w połączeniu ze zmniejszeniem dawki afatynibu — może skutecznie zapobiec wystąpieniu intensywnej biegunki). Istotne znaczenie ma wspomagające leczenie (np. wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych wskutek biegunki).

Niepożądane działania afatynibu nie wpływają negatywnie na jakość życia chorych. Obiektywnym korzyściom w zakresie wskaźników odpowiedzi i przeżycia towarzyszy poprawa jakości życia w porównaniu z chemioterapią, co stwierdzono między innymi w badaniu LUX-Lung 3 [26]. Afatynib w cytowanym badaniu powodował znacznie lepszą kontrolę kaszlu i duszności w porównaniu z chemioterapią, a wszystkie wskaźniki jakości życia (stan ogólny oraz sprawność fizyczna, poznawcza i społeczna) były istotnie bardziej korzystne dla afatynibu niezależnie od znaczącego problemu związanego z występowaniem biegunki oraz zapalenia błon śluzowych i osłabienia.

## Omówienie i wnioski

Wyniki cytowanych badań [12–19] uzasadniają stosowanie afatynibu u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. i substytucja w eksonie 21.). U wymienionych chorych podawanie inhibitorów TK *EGFR* stanowi zdecydowanie bardziej wartościowe postępowanie w porównaniu z chemioterapią — w przypadku wszystkich inhibitorów TK *EGFR* wykazano znamienne i liczbowo bardzo znaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Afatynib jest jedynym lekiem anty-*EGFR*, który dotychczas pozwolił na osiągnięcie znamiennej różnicy pod względem czasu przeżycia ogółem w porównaniu z chemioterapią pierwszej linii z udziałem cisplatyny [21]. Zastosowanie afatynibu może być szczególnie wskazane u chorych z obecnością delecji w eksonie 19. genu *EGFR*, co jest uzasadnione właściwościami farmakologicznymi leku. Wartość afatynibu w leczeniu chorych na NDRP z innymi mutacjami w genie *EGFR* wydaje się znacząca, ale wymaga potwierdzenia w prospektywnych badaniach. Możliwość uzyskania wartościowych wyników podczas stosowania afatynibu w pierwszej linii leczenia dotyczy również chorych z pierwotnie stwierdzonymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie afatynibu — podobnie jak innych inhibitorów TK *EGFR* — wiąże się z występowaniem charakterystycznych działań niepożądanych, których nasilenie można ograniczyć przez odpowiednie postępowanie wspomagające bez ryzyka przerywania leczenia u znaczącej liczby chorych.

Istotną cechą afatynibu jest możliwość modyfikowania dobowej dawki, co również ułatwia wykorzystanie leku w praktyce klinicznej.

Uzyskanie dodatkowych korzyści w zakresie wskaźników przeżycia u chorych na raka gruczołowego płuca z obecnością mutacji w genie *EGFR* jest obecnie przedmiotem prospektywnych badań [27]. Teoretycznie uzasadnione jest wykorzystanie synergistycznego działania inhibitorów TK *EGFR* i cetuksymabu (monoklonalne przeciwciało, które wiąże się z receptorem i blokuje wiązanie ligandu), co wstępnie potwierdzają wyniki badania z wykorzystaniem afatynibu i cetuksymabu w celu tzw. podwójnego hamowania szlaku *EGFR* [28].

## Piśmiennictwo

- Solomon D.S., Brandt R., Ciardello F., Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 19: 183–232.
- Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006; 7: 505–516.
- Masui H., Kawamoto T., Sato J.D. i wsp. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 1984; 44: 1002–1007.
- Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2787–2799.
- Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
- Thatcher N., Chang A., Parikh P. i wsp. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.
- Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. i wsp. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129–2139.
- Haaland B., Tan P.S., de Castro G., Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring *EGFR*-activating mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 805–811.
- Rosell R., Moran T., Queralt C. i wsp. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–967.
- Solca F., Dahl G., Zoepfel A. i wsp. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012; 343: 342–350.
- Stopfer P., Marzin K., Narjes J. i wsp. Afatinib pharmacokinetics and metabolism after oral administration to healthy male volunteers. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 69: 1051–1061.
- Miller V.A., Hirsh V., Cadranel J. i wsp. 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: 528–538.
- Katakami N., Atagi S., Goto K. i wsp. 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.
- Schuler M.H., Yang C.H., Park K. i wsp. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 417–423.
- Yang J.C., Shih J.Y., Su W.C. i wsp. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 539–548.
- Sequist L.V., Yang I.C., Yamamoto N. i wsp. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3327–3334.
- Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. i wsp. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-

- small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–222.
18. Park K., Tan E.H., Zhang L. i wsp. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring activating *EGFR* mutations: LUX-Lung 7. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 9): ix161–ix162.
  19. Soria J.C., Felip E., Cobo M. i wsp. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 33: dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00126-6.
  20. Khan F., Ottensmeier C., Popat S. i wsp. Afatinib use in non-small-cell lung cancer previously sensitive to epidermal growth factor receptor inhibitors: the United Kingdom Named Patient Programme. *Eur. J. Cancer* 2014; 50: 1717–1721.
  21. Yang J.C., Wu J.L., Schuler M. i wsp. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 141–151.
  22. Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. i wsp. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations: findings from three trials of afatinib in *EGFR* mutation-positive lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 830–838.
  23. Schuler M., Wu Y.L., Hirsh V. i wsp. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11: 380–390.
  24. Hoffknecht P., Tufman A., Wehler T. i wsp. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (*EGFR*) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10: 156–163.
  25. Arriola E., Requart N., Artal A. i wsp. Management of adverse events of afatinib: a consensus of the recommendations of the Spanish expert panel. *Future Oncol.* 2015; 11: 267–277.
  26. Yang J.C., Hirsh V., Schuler M. i wsp. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3342–3350.
  27. Zhou C., Yao L.D. Strategies to improve outcomes of patients with *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer: review of the literature. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 11: 174–186.
  28. Janjigian Y.Y., Smit E.F., Groen H.J. i wsp. Dual inhibition of *EGFR* with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant *EGFR*-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov.* 2014; 4: 1036–1045.