

Efficacy of Gefitinib or Erlotinib for EGFR- mutant advanced non-small cell lung carcinoma

Dr. Nader Abdullah*

(Received 20 / 10 / 2021. Accepted 16 / 11 / 2021)

□ ABSTRACT □

tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting the Epithelial growth factor receptor(EGFR) have fundamentally changed the treatment of metastatic NSCLC.

Gefitinib and erlotinib are first-generation EGFR-TKIs that have been shown to be effective in the treatment of EGFR mutation-positive, metastatic non-small-cell lung cancer compared with chemotherapy in all treatment lines.

This retrospective study aims to evaluate the efficacy of these two drugs in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who are EGFR mutation positive in terms of Disease-free survival.

The study included 46 patients who attended the chemotherapy and radiotherapy center from November 2016 to December 2020 who had metastatic non-small cell lung cancer positive for EGFR mutation.

All patients were treated with one of the tow drugs gefitinib or erlotinib or sometimes alternately depending on the availability of drugs. The mean survival rate without recurrence, regardless of the treatment line, was 6.95 months (1-27 months) We found a better response when using drugs as a first line, where the average disease-free survival rate was 12.4 months (5-27 months). while the average in the second line was 6.32 months (1-17 months), and the average in the third line and beyond was 3.30 months (1-6) months. Increased efficacy was observed in non-smokers with a statistically significant difference, while this difference was not statistically significant according to gender, age and histological type.

Tyrosine kinase inhibitors (gefitinib and erlotinib) have very significant efficacy in EGFR-positive, metastatic NSCLC, especially when given as first-line therapy.

Keywords: Epidermal growth factor receptor, Gefitinib, Erlotinib, non small cell lung carcinoma, Disease free survival.

*Assistant Professor - Department of Oncology - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Syria. Naderabdullah@gmail.com

فعالية جيفيتينيب أو ايرلوتينيب في سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR

د. نادر عبدالله*

(تاريخ الإيداع 20 / 10 / 2021. قُبِلَ للنشر في 16 / 11 / 2021)

□ ملخص □

أحدثت مثبتات مستقبلات عوامل النمو الظهارية تغيرا جوهريا في علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي. يعتبر دواء جيفيتينيب و ايرلوتينيب من الأجيال الأولى لهذه المثبطات والتي أثبتت فعاليتها في علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR بالمقارنة مع العلاج الكيميائي في جميع الخطوط العلاجية. تهدف هذه الدراسة الراجعة إلى تقييم فعالية هذين الدوائين عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR من حيث معدل البقيا بدون نكس. شملت الدراسة 46 مريض ومريضة من المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية من تشرين الثاني 2016 وحتى كانون الأول 2020 لديهم سرطان رئة غير صغير الخلايا نقائلي ايجابي طفرة EGFR . عولج جميع المرضى بأحد الأدوية جيفيتينيب أو ايرلوتينيب أو أحيانا بالتناوب حسب توفر الأدوية، بلغ متوسط معدل البقيا بدون نكس بغض النظر عن الخط العلاجي 6,95 شهر (1-27 شهر) كانت الاستجابة أفضل عند استخدام الأدوية كخط علاجي أول حيث بلغ متوسط معدل البقيا بدون نكس 12,4 شهر (5-27 شهر)، بينما بلغ المتوسط بالخط العلاجي الثاني 6,32 شهر (1-17 شهر) ومتوسط البقيا كخط علاجي ثالث 3,30 شهر (1-6)شهر . كانت فعالية المعالجة أفضل عند غير المدخنين مقارنة مع المدخنين مع فرق هام إحصائيا، بينما لم يكن هذا الفرق هام إحصائيا حسب الجنس والعمر والنمط النسيجي. تمتلك مثبتات التيروزين كيناز (جيفيتينيب و ايرلوتينيب) فعالية هامة جدا عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR وخاصة عند إعطائها كخط علاجي أول.

الكلمات المفتاحية : مثبتات عوامل النمو الظهارية، جيفيتينيب، ايرلوتينيب ، سرطان رئة غير صغير الخلايا ، معدل البقيا بدون نكس.

* أستاذ مساعد - قسم الأورام-كلية الطب البشري-جامعة تشرين-سورية. Naderabdullah@gmail.com

مقدمة

يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات شيوعاً حيث يحتل المرتبة الثانية بعد سرطان البروستات عند الرجال وسرطان الثدي عند النساء

والمرتبة الأولى من حيث الوفيات [1]. يشكل سرطان الرئة غير صغير الخلايا 80-85% من سرطان الرئة [2]. يعتمد العلاج في سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي على المعالجة الكيميائية، المعالجة الشعاعية، العلاج الهدي والمناعي [3,4].

شهد العلاج تطوراً هاماً وملحوظاً وخاصة بعد عصر البيولوجيا الجزيئية الهادفة إلى العلاج الشخصي المعتمد على التغيرات الجينية الخاصة بالورم ومنها الطفرات وبشكل خاص طفرة مستقبل عامل النمو الظهاري (EGFR). تمتلك هذه الأورام ايجابية لطفرة EGFR بنسبة 11-22% وأدى العلاج بمثبطات التيروزين كيناز لهذه الطفرة إلى تحسن سريري واضح.

يعتبر دواء الجيفيتينيب و الارلوتينيب من الأجيال الأولى المثبطة لطفرة EGFR وتمتلك نفس المجال العلاجي. أظهرت العديد من الدراسات فعالية هذه المركبات بالمقارنة مع العلاج الكيميائي التقليدي عند المرضى ايجابي طفرة EGFR في الخط العلاجي الأول والثاني وما بعد. ففي دراسة IPASS أظهر دواء جيفيتينيب فعالية أفضل بالمقارنة مع المعالجة الكيميائية (كاربوباتين + باكليتاكسيل) بالخط العلاجي الأول عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا ايجابي طفرة EGFR على مستوى معدل البقاء بدون نكس (10,8 شهر مقابل 5,4 شهر) [5].

بينما في دراسة optimal تفوق الارلوتينيب من حيث الفعالية على المعالجة الكيميائية (كاربوباتين جيمسيتابين) بالخط العلاجي الأول عند المرضى ايجابيين طفرة EGFR على مستوى البقاء بدون نكس (13,1 شهر مقابل 4,6 شهر) [6]. كذلك أظهرت العديد من الدراسات فعالية هذه الأدوية عند المرضى المعالجين كيميائياً في السابق [7,8]. يعتمد الخيار العلاجي في مركزنا بالخط العلاجي الأول على المشاركة بين أملاح البلاتين وأحد الأدوية التالية (بيميتريكساد، تاكسين، فينوريلبين وجيمسيتابين) حسب النمط النسيجي ويحتفظ بمثبطات التيروزين كيناز (جيفيتينيب، ايرلوتينيب) كخط علاجي ثاني عند المرضى ايجابي طفرة EGFR. ولكن ومع توفر الأدوية وظهور أجيال جديدة من مثبطات التيروزين كيناز مثل اوزيمرتينيب، افاتينيب وداكاتينيب [9,10,11] اعتمدنا هذه الأدوية كخط علاجي أول.

أهمية البحث وأهدافه

- الهدف الرئيسي: تقييم فعالية الجيفيتينيب والارلوتينيب عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR من حيث معدل البقاء بدون نكس.
- الهدف الثانوي: تقييم الاستجابة حسب العمر، التدخين، الجنس، النمط النسيجي و الخط العلاجي المستخدم.

طرائق البحث ومواده

1- عينة الدراسة:

شملت الدراسة مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بين تشرين الثاني 2016 وحتى كانون الأول 2020 .

2- معايير الإدخال:

- (a) سرطان رئة غير صغير الخلايا نقائلي
 (b) ايجابي طفرة EGFR
 (c) معالجين بالجيفيتينب والا رلوتينيب بأي خط علاجي
 (d) تقييم شعاعي كل ثلاثة أشهر حتى تقاوم الإصابة

3- معايير الاستبعاد:

- (a) سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي سلبي طفرة EGFR
 (b) سرطان الرئة غير النقائلي
 (c) سرطان الرئة صغير الخلايا
 (d) المرضى غير مكتملي المعلومات الخاصة بالدراسة

تم جمع بيانات المرضى من حيث العمر، الجنس، التدخين، النمط النسيجي، الخط العلاجي، الدواء المستخدم ومدة العلاج من خلال مراجعة أخصائير المرضى.

4- المرضى والطرائق المستخدمة:

جميع مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR المعالجين بدواء جيفيتينب (250 ملغ حبة يوميا) أو ايرلوتينيب (150ملغ يوميا) أو أحيانا بالتناوب حسب توفر الأدوية. يتم إجراء تقييم شعاعي بالطبقي المحوري كل ثلاثة أشهر حتى تقاوم الإصابة (يعرف بظهور إصابات جديدة، زيادة حجم الإصابة البدئية < 25 % أو حدوث الوفاة).

5- البرنامج الإحصائي:

البرنامج الاحصائي المستخدم هو SPSS V. 26 - القوانين المستخدمة: الإحصاءات الوصفية - اختبار Independent T-Test للعينات المستقلة.

النتائج والمناقشة

النتائج:

شملت الدراسة 46 مريض ومريضة لديهم سرطان رئة غير صغير الخلايا نقائلي ايجابي طفرة EGFR من المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية بين 2016/11 حتى 2020/12. يلخص الجدول التالي الخصائص السريرية لمرضى الدراسة:

الجدول رقم (1): الخصائص السريرية لمرضى الدراسة.

الخصائص	العدد الكلي 46
متوسط العمر (سنة)	60,59 سنة (35-90)
الجنس	
ذكر	25 (54,3%)
أنثى	21 (45,7%)
التدخين	

مدخن غير مدخن	30 (65,2%) 16 (34,8%)
النمط النسيجي ادينوكارسينوما (ADK) سرطان حرشفي الخلايا (SCC)	39 (84,8%) 7 (15,2%)
نوع العلاج جيفيتينيب ايرلوتينيب الاثنين بالتناوب	20 (43,7%) 17 (36,9%) 9 (19,4%)
الخط العلاجي الأول الثاني الثالث وما بعد	10 (21,7%) 26 (56,6%) 10 (21,7%)

1- فعالية مثبتات التيروزين كيناز في سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقالتي ايجابي طفرة EFGR
من بين 46 مريض تلقوا المعالجة بالجيفيتينيب أو الارلوتينيب أو الاثنين بالتناوب منهم 10 مرضى كخط علاجي أول و26 مريض كخط علاجي ثاني و 10 مرضى كخط علاجي ثالث وما بعد.
20 مريض تلقوا جيفيتينيب و 17 مريض تلقوا الارلوتينيب و 9 مرضى تلقوا الاثنين بالتناوب حسب توفر الدواء بالمركز. بلغ متوسط معدل البقيا بدون نكس بغض النظر عن الخط العلاجي 6,95 شهر (1-27 شهر). وعند الأخذ بعين الاعتبار الخط العلاجي وجدنا استجابة أفضل عند استخدام الأدوية كخط علاجي أول حيث بلغ متوسط معدل البقيا بدون نكس 12,4 شهر (5-27 شهر) ، بينما بلغ المتوسط بالخط العلاجي الثاني 6,32 شهر (1-17 شهر) ومتوسط البقيا كخط علاجي ثالث 3,30 شهر (1-6) شهر.

2- دراسة العلاقة بين معدل البقيا بدون نكس والجنس

من أجل اختبار وجود فرق في متوسط معدل البقيا بدون نكس وفقا لمتغير الجنس، تم تطبيق اختبار Independent T-Test للعينات المستقلة، ويبين الجدول التالي النتيجة:

الجدول رقم (2): العلاقة بين متوسط معدل البقيا والجنس.

الجنس	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الانحراف المعياري	t	Sig.	القرار
ذكور	25	7.64	5.82	1.003	0.321	لا يوجد اختلاف
إناث	21	6.14	3.92			

3- دراسة العلاقة بين معدل البقيا بدون نكس والتدخين:

من أجل اختبار وجود فرق في متوسط معدل البقيا بدون نكس وفقا لمتغير التدخين، تم تطبيق اختبار Independent T-Test للعينات المستقلة، ويبين الجدول التالي النتيجة:

الجدول رقم (3): العلاقة بين معدل البقيا والتدخين.

التدخين	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الإنحراف المعياري	T	Sig.	القرار
مدخن	30	6.30	4.02	-1.216	0.230	يوجد اختلاف
غير مدخن	16	8.18	6.51			

4- معدل البقيا بدون نكس حسب النمط النسيجي:

من أجل اختبار وجود فرق في متوسط معدل البقيا بدون نكس وفقا للنمط النسيجي، تم تطبيق اختبار Independent T-Test للعينات المستقلة، ويبين الجدول التالي النتيجة:

الجدول رقم (4): العلاقة بين معدل البقيا والنمط النسيجي.

NSCLC	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الإنحراف المعياري	T	Sig.	القرار
ADK	39	7.49	5.26	1.721	0.092	لا يوجد اختلاف
SCC	7	4.00	1.73			

5- الفعالية حسب العمر:

من أجل اختبار وجود فرق في متوسط معدل البقيا بدون نكس وفقا لعمر المريض، تم تقسيم العينة وفقا للعمر إلى مجموعتين، طبق اختبار Independent T-Test للعينات المستقلة، ويبين الجدول التالي النتيجة:

الجدول رقم (5): العلاقة بين معدل البقيا والعمر.

العمر	العدد	متوسط معدل البقيا بدون نكس (شهر)	الإنحراف المعياري	t	Sig.	القرار
أقل من 60	23	7.61	5.64	0.386	0.230	لا يوجد اختلاف
أكبر من 60	23	6.30	4.39			

المناقشة

يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات إحداثا للوفيات حيث يحتل المرتبة الأولى عند النساء والرجال [1]. يشكل سرطان الرئة غير صغير الخلايا 80-85 % [2] وغالبا ما يتظاهر بمراحل متقدمة ونقائلية وهذا ما يسبب للإندار بشكل كبير.

بقيت المعالجة الكيميائية الخيار العلاجي الوحيد عند هذه المجموعة من المرضى لفترة طويلة جدا حتى عام 2005 ومع تطور مفهوم البيولوجيا الجزيئية واكتشاف العديد من الطفرات والعلاج النوعي لها. أصبح العلاج الهدي الخياري العلاجي الأمثل عند مجموعة كبيرة من المرضى

تعتبر منبهات عوامل النمو الظهارية من الأجيال الأولى التي أحدثت فرق هام ونوعي من حيث الفعالية العلاجية والتحمل السريري. يعتبر دواء جيفيتينيب و إيرلوتينيب من أقدم الأجيال التي أثبتت فعاليتها عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR .

مع توفر هذه الأدوية في مركزنا واستخدامها منذ فتر طويلة كان لابد من دراسة فعاليتها عند مرضانا ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

أظهرت دراستنا أن متوسط معدل بقيا بدون نكس عند المرضى المعالجين بغض النظر عن الخط العلاجي يبلغ 6,95 شهر، ولاحظنا أن الفعالية كانت أفضل عند استخدامه كخط علاجي أول حيث كان معدل البقيا بدون نكس 12,4

شهر مقارنة مع 10,8 شهر لدواء جيفيتينيب [5] و 13,1 شهر لدواء ايرلوتينيب [6] وهو قريب بشكل عام من دراستنا. لم نستطيع دراسة الفعالية لكل دواء على حدا بسبب تناول المريض أحيانا الدوائين بالتناوب. عند دراسة الفعالية كخط علاجي ثاني كان معدل البقيا بدون نكس 6,32 شهر مقارنة مع 8,3 شهر للجيفيتينيب و 10 شهر لايرلوتينيب وهو أفضل من معدل البقيا لدى مرضانا وهذا قد يعود للحالة العامة الجيدة للمرضى في المجتمعات الغربية بالمقارنة مع مرضانا [12].

بينما انخفضت هذه الفعالية بشكل ملحوظ عند استخدام الدواء كخط ثالث وما بعد حيث بلغ معدل البقيا بدون نكس 3,3 شهر وهذا يعود غالبا للحالة العامة السيئة للمرضى في هذه المرحلة بالإضافة للاضطرابات الهضمية والسمية الناتجة عن المعالجة الكيميائية والتي تؤثر بشكل أو بآخر على امتصاصها.

من المعروف عالميا بأن هذه الأدوية أكثر فعالية عند المرضى النساء، غير المدخنين، المرضى الذين لديهم نمط نسيجي غدي ومن العرق الآسيوي، لذلك كان من الضروري دراسة الفعالية حسب هذه المتغيرات (الجنس، العمر، التدخين والنمط النسيجي)

لوحظ في هذه الدراسة زيادة الفعالية عند الذكور مقارنة بالإناث (7,64 شهر مقابل 6,14 شهر) ولكن بدون دلالة هامة إحصائية وقد يعود ذلك لزيادة نسبة النساء المدخنات في مجتمعنا.

كذلك كان معدل البقيا بدون نكس أعلى عند غير المدخنين بالمقارنة مع المدخنين (8,18 شهر مقابل 6,3 شهر) مع دلالة هامة إحصائية $P < 0,05$ وهذا يتوافق مع أغلب الدراسات العالمية.

وعند دراسة الفعالية حسب النمط النسيجي، وجدنا بأن هذه الأدوية أكثر فعالية عند المرضى الذين لديهم سرطانة غدية بالمقارنة مع السرطانة حرشفية الخلايا (7,49 شهر مقابل 4 شهر) ولكن دون دلالة هامة إحصائية وقد يعود ذلك لصغر عينة مرضى سرطان حرشفي الخلايا وشيوع الطفرة في حالة السرطانة الغدية (7 مرضى مقابل 39 مريض) أما فيما يخص العمر فكانت الفعالية متقاربة تماما بين المرضى بعمر أقل من 60 سنة مقارنة بالمرضى أكثر من 60 سنة (7,61 شهر مقابل 6,3 شهر) وبدون دلالة هامة إحصائية وهذا يدل على أن فعالية الدواء لا تتعلق بالعمر ويمكن إعطائه للمرضى بمختلف الشرائح العمرية مع تحمل جيد بعكس الأدوية الكيميائية ذات التأثير السمي العالي وخاصة عند المرضى المتقدمين بالعمر.

كان ينقص هذه الدراسة دراسة السمية الدوائية لهذه الزمرة ومدى علاقتها بالاستجابة بالإضافة لتأثير الخط العلاجي الكيميائي الأول على فعالية هذه الأدوية لاحقا.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

أظهرت هذه الدراسة فعالية مثبتات عوامل النمو الظهارية EGFR-TKIs كخيار علاجي ممتاز عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النفاثلي ايجابي طفرة EFGR وخاصة غير المدخنين عند استخدامه منذ تشخيص المرض كخط علاجي أول، وأن التأخر بإعطاء هذه الزمرة العلاجية ينقص من فعاليتها.

التوصيات:

- 1- ضرورة إعطاء مثبطات عوامل النمو الظهارية EGFR-TKIs كخط علاجي أول عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ايجابي طفرة EGFR
- 2- ضرورة ايقاف التدخين
- 3- اجراء دراسة مقارنة بين الدوائين لمعرفة أيهما أكثر فعالية عند توفر الظروف الملائمة
- 4- اجراء دراسة حول السمية الدوائية لهذه الأدوية وعلاقتها بالفعالية

Reference

- [1] Siegel, R. L., K. D. Miller, and A. Jemal. Cancer . statistics, 2021. CA Cancer J. Clin. 2021 Jan;71(1):7-33
- [2] Planchard D and all, *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237
- [3] *Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma.* 2014. Nature 511:543–550.
- [4] Sholl, L. M., D. L. Aisner, M. Varella-Garcia, L. D. Berry, D. Dias-Santagata, I. I. Wistuba, *et al.* 2015. *Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience.* J. Thorac. Oncol. 10:768–777.
- [5] Mok, T. S., Y. L. Wu, S. Thongprasert, C. H. Yang, D.T. Chu, N. Saijo, *et al.* 2009. N. Engl. J. Med. 361:947–957
- [6] Rosell, R., E. Carcereny, R. Gervais, A. Vergnenegre, B. Massuti, E. Felip, *et al.* 2012. *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
- [7] Shepherd, F. A., J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, E. H. Tan, V. Hirsh, S. Thongprasert, *et al.* 2005. *Erlotinib in previously treated non-small- cell lung cancer.* N. Engl. J. Med. 353:123–132
- [8] Thatcher, N., A. Chang, P. Parikh, J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu, J. von Pawel, *et al.* 2005. *Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small- cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer).* Lancet 366:1527–1537
- [9] Ramalingam SS and all, *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC N Engl J Med.* 2020 Jan 2;382(1):41-50
- [10] Harvey RD and all, *Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings J Oncol Pharm Pract.* 2020 Sep;26(6):1461-1474
- [11] Mok TS and all, *Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutation Drugs.* 2021 Feb;81(2):257-266
- [12] Urata, Y., N. Katakami, S. Morita, R. Kaji, H. Yoshioka, T. Seto, *et al.* 2016. *Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L.* J. Clin. Oncol. 34:3248–3257.