

علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالأوسيميرتينيب

نتالي موسى*، لين محفوظ**

* (nathali.moussa@manara.edu.sy: البريد الإلكتروني، جامعة المنارة، كلية الصيدلة،

** (leenmahfoud2000@gmail.com: البريد الإلكتروني، جامعة المنارة، كلية الصيدلة،

المخلص

يسبب سرطان الرئة أكبر عدد وفيات متعلقة بالسرطان عالمياً بنوعيه سرطان الرئة صغير وغير صغير الخلايا، ويعد سرطان الرئة غير صغير الخلايا أكثرهما انتشاراً حيث يشكل حوالي 85% من الحالات، ولذلك فهو الحالة الأكثر استهدافاً علاجياً. توجد العديد من الاستراتيجيات المدروسة والمطورة لعلاج سرطان الرئة، وعلى الرغم من ميزاتها العديدة، إلا أنها تعاني من عدة عقبات مثل الفعالية المنخفضة في المراحل المتقدمة، الكلفة العالية، والآثار الجانبية غير المحمولة، ولذلك تم التوجه للعلاج النوعي Targeted therapy، والذي يستهدف فعاليات ورمية نوعية لهذا السرطان، وأهمها مستقبل عامل النمو البشري EGFR، الذي يلعب دوراً مهماً في تطور الورم، ومنه تم تطوير مثبطات لفعالية هذا المستقبل أهمها مركب Osimertinib، والذي أثبت فعالية عالية لعلاج المراحل المتقدمة من المرض، تجنب الفعاليات الورمية المقاومة للعلاج، فعالية على النقايل الورمية، وآثار جانبية محمولة، إضافة لكونه مركب دوائي فموي سهل الإعطاء.

كلمات مفتاحية _ سرطان الرئة، سرطان الرئة غير صغير الخلايا، مستقبل عامل النمو البشري، مثبطات أنزيمات التيروسين كيناز لمستقبل عامل النمو البشري، الأوسيميرتينيب، مقاومة الأدوية.

Abstract :

Lung cancer, including both types small and non-small cell lung cancer, is the number one cause of cancer related deaths worldwide, with non-small cell lung cancer constituting 85% of all cases, and thus the most clinically significant type. Various strategies have been developed and studied for the treatment and management of lung cancer, offering many advantages. Unfortunately, however, they suffer from many drawbacks such as low effectiveness at advanced stages, high treatment costs, and serious adverse effects. This disparity led to the development of novel therapeutic strategies such as "Targeted therapy", which selectively targets certain unique biological factors contributing to tumor prognosis, such as the epidermal growth factor receptor (EGFR), which plays an important role in lung cancer. Osimertinib is a third-generation inhibitor of EGFR that has proven to be an effective treatment for advanced non-small cell lung cancer, resulting metastasis, an ability to overcome tumor drug resistance, acceptable side effects, and an orally available drug for ease of administration.

Keywords _ Lung cancer, NSCLC, EGFR, EGFR-TKI, Osimertinib, Drug resistance

18% من وفيات السرطان لهذا العام، وعلى الرغم من انخفاض نسبة الإصابة به على مر السنوات الأخيرة، إلا أنه مازال يشكل تهديداً كبيراً على الصحة العامة، إضافة إلى العبء الاقتصادي

1. المقدمة
يعد سرطان الرئة أكبر مسببات الوفاة المتعلقة بالسرطان عالمياً، حيث كان مسؤولاً عن 1.8 مليون وفاة عام 2020، أي حوالي

في الأنماط المختلفة من الأنسجة ضمن الرئة، وبذلك يتظاهر بأعراض سريرية ومخبرية تختلف بشكل كبير بين المرضى [8]. يتم تقسيم أنماط سرطان الرئة من الناحية النسيجية إلى نمطين عامين: الأول هو سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) والذي يشكل حوالي 85% من الحالات، والثاني سرطان الرئة صغير الخلايا Small Cell Lung Carcinoma (SCLC) والذي يشكل حوالي 15% من الحالات. تعود تسمية هذين النمطين إلى مظهر الخلايا السرطانية تحت المجهر، حيث تكون خلايا النمط الأول أكبر حجماً من الثاني، ولكن يكمن الفرق الأساسي بكون النمط الثاني أكثر ضراوةً وقدرةً على الانتشار مقارنةً بالأول، ولكن بالمقابل فهو أكثر ندرةً وأقل انتشاراً [9].

a. سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC):

وهو النمط الأكثر شيوعاً على الرغم من كونه أقل ضراوةً وقدرةً على الانتقال بالمقارنة مع النمط الثاني، ولذلك فهو الأكثر استهدافاً علاجياً، ويندرج ضمنه عدة أنماط وهي سرطان الرئة الغدي، سرطان الخلايا الحرشفية، سرطان الرئة كبير الخلايا، ويعد السرطان الغدي أكثرها انتشاراً حيث يشكل 50% من الحالات، ويوجد علاقة وثيقة بين تطور سرطان الرئة الغدي مع عدد من الطفرات مثل تلك في مورثات مستقبل عامل النمو البشري EGFR، مورثات كيناز الليمفوما الكشمية ALK، وغيرها [10-14].

iii. العلاج النوعي لسرطان الرئة Targeted therapy for lung cancer:

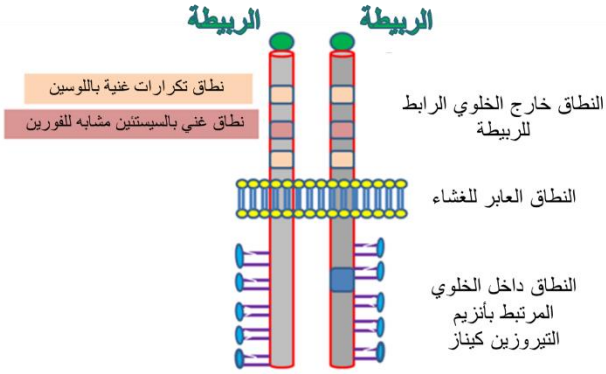
تم في العقد الأخير التركيز على الاستراتيجيات العلاجية التي تستهدف واسمات وراثية (ورمية) محددة، والتي تلعب دوراً مهماً في تطور الورم، ويمكن تقسيم هذه الواسمات الورمية إلى نوعين، محرصات ورمية Oncogenes، والتي يؤدي زيادة التعبير عنها إلى تحريض حدثيات خلوية وفيزيولوجية تؤدي لتشكيل الورم، ومثبطات ورمية التي يؤدي نقص التعبير عنها إلى تحريض هذه

الكبير الذي يفرضه على القطاعات الصحية حول العالم [1, 2]. ومن بين أنواع سرطان الرئة المختلفة، تعد تلك المندرجة تحت سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-Small Cell Lung Carcinoma، أشيعها وأكثرها انتشاراً، حيث تشكل حوالي 85% من جميع الحالات [3]. يتم علاج وتدبير سرطان الرئة بعدة أساليب تبعاً لمدى تقدم المرض، أهمها الاستئصال الجراحي، العلاج الشعاعي، المناعي، والكيميائي، ولكن على الرغم من ميزات هذه الاستراتيجيات، إلا أنها تعاني من عد عقبات مثل الفعالية المنخفضة في الحالات المتقدمة، الكلفة العالية، الحاجة لمراكز طبية متخصصة، وآثار جانبية غير محمولة [4-6]، ولذلك تم التوجه لاستهداف فعاليات ورمية نوعية مميزة للسرطان المُعالج، أو ما يسمى بالعلاج النوعي Targeted therapy، وقد شهدت السنوات الأخيرة تطورات كبيرة في هذه العلاجات غير الباضعة، على رأسها مثبطات أنزيم تيروزين كيناز لمستقبل عامل النمو البشري Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR TKIs)، ولكن تعاني هذه المثبطات من حدوث مقاومة على العلاج خلال فترة قصيرة في معظم الحالات نتيجة تكوين طفرات مثل الطفرة T790M، ولذلك تم العمل على تطوير مثبطات لعلاج هذه الأنماط الطافرة تُعرف الآن بالجيل الثالث من المثبطات، أهمها مركب Osimertinib، وهو أحدث مركب دوائي من هذه الفئة حاصل على موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية Food and Drug Administration (FDA)، من أجل علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المقاوم [3, 7]. سيتم في هذه المقالة تسليط الضوء على دور Osimertinib في علاج وتدبير سرطان الرئة غير صغير الخلايا، والتركيز على أهم ميزاته، تطبيقاته في المراحل المختلفة لتقدم المرض، أهم العقبات التي تواجهه والآثار الجانبية المرافقة، ودوره المستقبلي في هذا المجال.

ii. سرطان الرئة Lung cancer:

هو ورم خبيث يغزو الأنسجة الرئوية، كما يمتلك قدرة عالية على توليد سرطان نقائلي يصيب أنسجة أخرى، وهو سبب الوفيات الأكبر عالمياً فيما يتعلق بالسرطان، ويبيد قدرة عالية على النمو

ليشكل ثنائي جزئي غير متجانس، وتؤدي هذه التغيرات إلى تفعيل سلاسل نقل إشارة مختلفة تحفز فسفرة ثملالات التيروسين عبر أنزيمات التيروسين كيناز متواسط بالـ ATP لبروتينات مختلفة، وتحريض شلالات نقل إشارة داخل خلوية عديدة مهمة في الانقسام الخلوي، وفي حال وجود فرط في التعبير أو خلل في EGFR، مثل تلك في الإكسون 19 و 21 في سرطان الرئة، سيؤدي ذلك إلى تحريض حدوث انقسامات خلوية غير مضبوطة تلعب دوراً مهماً في تشكل النسيج الورمية [20-24].



الشكل 1. بنية مستقبل عامل النمو البشري EGFR

إضافة لدور EGFR في تفعيل الانقسام الخلوي، فهو أيضاً يؤدي لتثبيط التمثول الخلوي المبرمج apoptosis بشكل غير مباشر عبر التأثير على سلسلة نقل الإشارة PI3K/AKT، كما أنه يحفز نمو الأوعية الدموية angiogenesis لتغذية النسيج الورمي، وذلك عبر تحفيز عوامل نمو هذه الأوعية، وتحطيم المطرس خارج الخلوي (ECM) Extracellular Matrix، والذي أيضاً يسهل حدوث النقائل عبر انفكاك بعض الخلايا الورمية من النسيج وانتقالها عبر الملمف لتغزو نسيج أخرى في الجسم [25-28].

c. الاستراتيجيات التي تستهدف EGFR (EGFR targeted therapy)

توجد استراتيجيتين أساسيتين تستهدف EGFR، الأولى هي تثبيط سلسلة نقل الإشارة المعتمدة على أنزيمات التيروسين كيناز، والثانية استخدام أضعاد مناعية وحيدة النسيلة تمنع تفعيل المستقبل بواسطة الربيطة [20]. وتبين الدراسات والتجارب فعاليتها في تثبيط انقسام خلايا النسيج الورمية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا تحديداً،

والحديثات، وتدعى هذه الاستراتيجية المعتمدة على استهداف الواسمات الورمية بالعلاج النوعي Targeted therapy، وقد تبين أنها من أكثر العلاجات فعالية عند المرضى المصابين بأورام حساسة تجاه هذه الواسمات، وفي كثير من الأحوال تعد خط علاجي أول عند هؤلاء المرضى [10, 15]. وتعد مورثة مستقبل عامل النمو البشري EGFR إحدى أهم هذه الواسمات، وأول عامل وراثي محرض لسرطان الرئة تم اكتشافه [1].

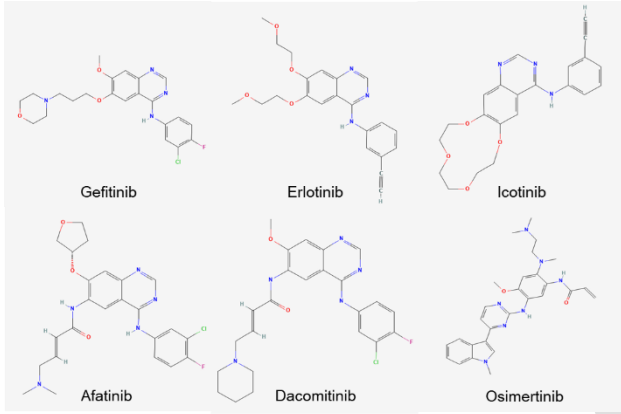
a. عائلة مورثات مستقبل عامل النمو البشري Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

بالنسبة لسرطان الرئة الغدي، وهو أكثر الأنماط شيوعاً، فإن الخلل الوراثي الأكثر أهمية هو التعديلات على الإكسونات رقم 19 و 21 من مورثة EGFR، بشكل خاص عمليات حذف ضمن الإكسون 19 (وهو يمثل ثلثي هذه التعديلات)، والطفرة L858R في الإكسون 21 (تمثل ثلث التعديلات) [16]. يتواجد هذا الخلل في 10-30% من جميع أنماط سرطان الرئة بشكل عام، وبنسبة تصل لـ 60% عند الآسيويين بشكل خاص، كما أنه أكثر انتشاراً بثلاث مرات عند غير المدخنين مقابل المدخنين [17, 18].

b. بنية وآلية عمل مستقبل عامل النمو البشري EGFR Structure and mechanism of action

هي بروتينات عابرة للغشاء الخلوي، تتكون من ثلاث نطاقات أساسية موضحة بالشكل 1، وهي: النطاق خارج الخلية الذي يرتبط مع الربيطة المفعلة للمستقبل (وهي عديدة أهمها عامل النمو البشري EGF)، النطاق العابر للغشاء الخلوي وهو يعمل كرابط بين النطاقين خارج وداخل الخلية، والنطاق داخل الخلية المرتبط بسلاسل نقل الإشارة لأنزيمات تيروزين كيناز [19]. يلعب هذا المستقبل دوراً مهماً في عمليات الانقسام والتكاثر الخلوي المختلفة، حيث أنه يتواجد بالحالة الطبيعية بشكل أحادي الجزئي يعمل على تثبيط فعالية أنزيمات التيروسين كيناز المتعلقة به، ولكن عند ارتباط النطاق الخارجي مع ربيطة مناسبة مثل EGF، يخضع هذا المستقبل لتغيرات تتضمن التفاعل مع مستقبل آخر من نفس النوع وتشكيل ثنائي جزئي متجانس، أو مع أنزيمات التيروسين كيناز

فعالية Osimertinib الفائقة لمركبات الجيل الأول والثاني في علاج جميع أنواع NSCLC إيجابية الـEGFR وليس فقط المتعلقة بالطفرة T790M، كما أنه تبين أن استخدام هذا الدواء بالمرحلة المبكرة يخفف من احتمال تشكل الطفرة السابقة بشكل كبير وتخفيف المقاومة الدوائية على العلاج، وبذلك في عام 2018 حصل على موافقة الـFDA كخط علاجي أول في جميع حالات NSCLC إيجابية الـEGFR.



الشكل 2. مثبطات EGFR-TK

توجد عدة أدوية أخرى في الجيل الثالث مثل Almonirtinib وOlmotinib وغيرها، ولكن لم تبدي الفعالية التي يبديها Osimertinib، وهناك أخرى مازالت في الدراسات السريرية، ومازال هو الوحيد الحاصل على موافقة الـFDA الأمريكية [34-36].

IV. مركب Osimertinib:

a. البنية وآلية العمل Structure and mechanism

:of action

كما ذكر سابقاً هو من الجيل الثالث من مثبطات أنزيمات تيروزين كيناز المرتبطة بمستقبل عامل النمو البشري EGFR-TKI. ينتمي كيميائياً لمجموعة mono-anilino-pyridine، وهو يرتبط بشكل نوعي وغير عكوس مع ثمالة السيستئين رقم 797 (تفاعل الكلة) الموجودة في الموقع الرابط للـATP في النطاق داخل الخولي المرتبط بالكيناز لـEGFR، ويؤدي ذلك في النهاية إلى

إعادة تفعيل الموت الخولي المبرمج لهذه الخلايا، وتخفيف النفاث المتشكلة [20, 29]. ومن بين هاتين المجموعتين، يتم التوصية باستخدام مثبطات التيروزين كيناز في جميع حالات سرطان الرئة صغير الخلايا باستثناء الحرفشية، حيث تكون خط علاج أول في معظم هذه الحالات، في حين أن الأضداد المناعية تستعمل بالمشاركة مع علاجات أخرى للحصول على الفعالية المطلوبة [1, 20].

d. مثبطات أنزيمات التيروزين كيناز لمستقبل عامل النمو

:البشري EGFR-TKIs

وهي الخط العلاجي الأول لتدبير سرطان الرئة صغير الخلايا إيجابي الـEGFR، وقد أظهرت فعالية فائقة بالمقارنة مع العلاج الكيميائي التقليدي المعتمد على البلاتين، واستجابة 60-80% من المرضى على العلاج بها، ويتضمن الجيل الأول لهذه المثبطات المركبات Gefitinib، Erlotinib، وIcotinib، والتي سمحت بإطالة حياة المريض دون تقدم المرض progress-free survival (PFS) مترافقة بأعراض جانبية محمولة نسبياً، تبع ذلك تطوير الجيل الثاني المتضمن afatinib وdacomitinib، والتي منحت PFS أعلى من الجيل الأول ولكن بآثار جانبية أخطر نسبياً [15, 30-33]، ويبين الشكل 2 بنية هذه المثبطات. ولكن من أهم العقبات التي تواجه مثبطات الجيل الأول والثاني هو تطوير مقاومة عليها في أغلب الحالات وبنسبة عالية عند حوالي 60% من المرضى، وذلك بشكل رئيسي عبر الطفرات T790M على الإكسون 20 المحرصة دوائياً، والتي تتمثل باستبدال ثمالة التيرونين بالميثيونين في الموقع 790 لمستقبل EGFR، والتي تلعب دوراً سلبياً في ارتباط مثبطات الجيلين الأول والثاني بالموقع الفعال الخاص بهما، وذلك بعدة آليات أهمها التداخل الفراغي مع ثمالة الميثيونين الأكبر حجماً بالمقارنة مع التيرونين في الحالة الطبيعية [33]. ولذلك تم تطوير مثبطات الجيل الثالث الفعالة على الأورام المقاومة نتيجة الطفرة T790M، وأهم هذه الأدوية هو مركب Osimertinib (شكل 2) الحاصل على موافقة الـFDA الأمريكية عام 2015 لعلاج سرطان الرئة غير الصغير الخلايا إيجابي الـEGFR ذو الطفرة T790M، وبينت دراسات لاحقة

مقارنة بين الفعالية التثبيطية لمثبطات التيروزين كيناز IC₅₀ مقدره
بالنانومول/لتر

EGFR طبيعي	Del19	L858R	Del19/T790M	L858R/T790M	
480	17	60-49	6	15	Osimertinib
12	0.7	-1.2 1.3	6	40	Dacomitinib
15	0.6	1-0.8	3	22	Afatinib
59	7	12-11	741	3102	Gefitinib
91	6	11-8	1262	6073	Erlotinib

أما بالنسبة للطفرات غير المترافقة مع الطفرة T790M، فتكون فعالية Osimertinib أقل بالمقارنة مع الأخرى، ولكن من المهم الإشارة إلى أنه يمتلك الفعالية الأقل على EGFR الطبيعي، أي أنه يؤثر بشكل أقل على الخلايا الطبيعية غير الورمية، ولذلك فقد يتسبب بأعراض جانبية أقل خطورة من مثبطات الجيل الأول والثاني، ولكن تبين بالتجارب السريرية اللاحقة حصول آثار جانبية أكثر بأليات أخرى ولكن غير مهددة للحياة [41].

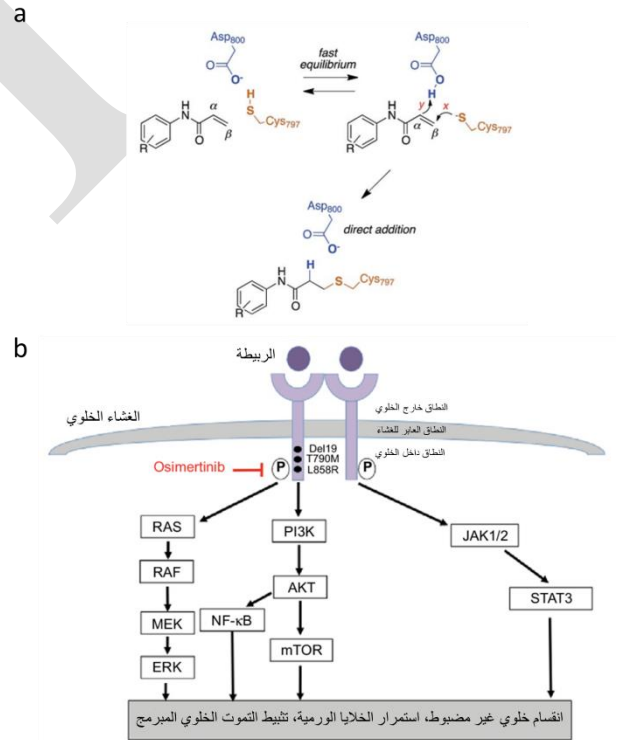
c. النجاعة العلاجية Therapeutic efficacy:

بينت دراسة سريرية بالمرحلة الثانية AURA17 لاستعمال Osimertinib كخط علاجي ثاني بعد مثبطات التيروزين كيناز الأقدم أو علاج معتمد على البلاتين من أجل علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا إيجابي EGFR، أن معدل الاستجابة العام هو Overall Response Rate (ORR) 62%، معدل ضبط المرض 88%، مدة الاستجابة الوسطية 9.9 هي median duration of response (mDoR) progression-free ومتوسط مدة النجاة دون تقدم المرض survival (PFS) هي 9.7 شهر، وكان متوسط مدة النجاة الكلية (mOS) هو 23.2 شهر. أما بالنسبة للأعراض الجانبية، فكان العرض الجانبي الأكثر شيوعاً هو الاسهال بنسبة 29.24%، وعوز كريات بيض بنسبة 12.87%، في حين أن نسبة المرضى الذين تعرضوا لأعراض جانبية شديدة ولكن غير مهددة للحياة هي 35%، وهذه النتائج متوافقة مع بقية الدراسات السريرية العالمية المشابهة مثل دراسة المرحلة الثانية AURA2 والمرحلة الثالثة AURA3 [34, 42, 43]. وفي دراسة سريرية بالمرحلة الثالثة FLAURA حيث تمت

تثبيط فعالية أنزيمات الكيناز وتثبيط شلالات نقل الإشارة المرتبطة بها [37]. يبين الشكل 3a آلية التفاعل غير العكوس مع مثالة السيستئين، حيث أولاً يتم نزع هيدروجين مجموعة التبول من قبل مثالة حمض الأسبارتيك ASP800 وهي خطوة عكوسة، يتبع ذلك تفاعل إضافة للكبريت على الكربون الطرفي للرابطة الثنائية لمركب Osimertinib وهي خطوة غير عكوسة، ويبين الشكل 3b آلية عمله على EGFR وسلاسل الإشارة [38, 39].

b. الفعالية التثبيطية Inhibitory activity:

يبين الجدول 1 نتائج اختبارات في الزجاج in-vitro للفعالية التثبيطية لمثبطات التيروزين كيناز معبر عنها بـ IC₅₀ (التركيز المثبط لـ 50% من الأنزيمات)، مأخوذة من نتائج اختبارات الـ FDA [40]، حيث يتضح الفعالية العالية التي يبديها Osimertinib على الأنزيمات المرتبطة بالطفرة T790M EGFR بالمقارنة مع مثبطات الجيلين الأول والثاني، وذلك في كلا حالتي الحذف في الإكسون 19 والطفرة L858R في الإكسون 21 [37].



الشكل 3 . a: آلية تفاعل Osimertinib مع مثالة السيستئين 797،
b: آلية عمل Osimertinib على EGFR

11.5% في حين كانت 28.2% عند استعمال البلاتين [47], [48].

e. التأثيرات الجانبية Adverse effects:

يبين الجدول II أهم التأثيرات الجانبية المرافقة لاستعمال Osimertinib كخط علاجي أول أو ثاني ونسبة حدوثها [34].

أهم الآثار الجانبية المرافقة للعلاج بـ Osimertinib ونسبة حدوثها

خط علاجي أول	خط علاجي ثاني	
17%	12.87%	عوز كريات بيض
24%	29.24%	إسهال
41%	12.28%	نقص تعداد الكريات البيض
37%	7.6%	طفح

وبشكل عام لا يسبب Osimertinib آثار جانبية شديدة أو مهددة للحياة.

v. استعمال Osimertinib كعلاج مشترك :Combination therapy

تلعب العديد من الآليات والفعاليات الفيزيولوجية دوراً في تشكل النسيج الورمية، ولا تقتصر على سبيل أو آلية وحيدة، كما أنه في العديد من الحالات يحدث طفرات مقاومة على الدواء حتى على الأدوية الحديثة وخلال فترات قصيرة نسبياً، لذلك تم التوجه لمشاركة استراتيجيات علاجية تعمل عبر آليات مختلفة وبشكل متأزر من أجل تجنب المشاكل السابقة، إضافة إلى إمكانية تخفيض الجرعة اللازمة للدواء وبالتالي تخفيض حدة الآثار الجانبية المحتملة [15]، وبالنسبة لـ Osimertinib فقد تم دراسة عد مشاركات أهمها:

a. المشاركة مع العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين

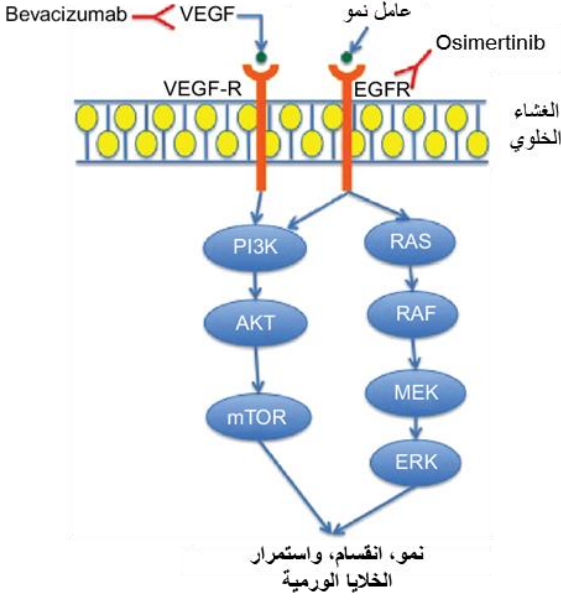
Platinum-based chemotherapy :combination

تم في دراسة سريرية بالمرحلة الثانية OPAL تقييم كفاءة المشاركة بين Osimertinib، البلاتين (cisplatin و carboplatin كل

المقارنة بين كفاءة Osimertinib وكل من Gefitinib و Erlotinib كخط علاجي أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا المرضي المتقدم والنقائلي إيجابي الـ EGFR، تبين أن Osimertinib قد تفوق على كلا الدوائين على جميع الأصعدة باستثناء الآثار الجانبية، حيث تم إطالة PFS من 9.8 شهر لأدوية الجيل الأول إلى 17.8 شهر مع Osimertinib، وكذلك الأمر تم إطالة mOS من 25.7 شهر إلى 33.1 شهر، mDoR من 10.9 شهر إلى 16.4 شهر، ORR من 70.8% إلى 76.1%، و DCR من 95.4% إلى 97.2%. أما بالنسبة للآثار الجانبية فكانت نسبة الشديدة منها 54% عند Osimertinib و 28% عند أدوية الجيل الأول، ولكن لم تكن مهددة للحياة بشكل عام، وأهم عرضين جانبيين هما نقص تعداد كريات بيض بنسبة 41% (لا يصل لمرحلة عوز)، وطفح بنسبة 37%، وتوافقت نتائج هذه الدراسة مع أخرى مشابهة حول العالم مثل AENEAS [34], [44].

d. النجاعة تجاه نقائل الجهاز العصبي المركزي CNS :metastasis efficacy

تقدر نسبة حدوث نقائل ورمية للدماغ عند مرضى NSCLC إيجابي EGFR بـ 31% حيث أنها من أشيع حالات النقائل لهذا الورم، وتبدي مثبطات الجيل الأول والثاني فعالية داخل القحف قليلة وبالتالي هي مناسبة في هذه الحالات، أما Osimertinib فقد أبدى فعالية عالية داخل القحف وفي الجهاز العصبي المركزي، وذلك بسبب اختراقه العالية للحاجز الدماغي الدموي [45], [46]. تم تأكيد هذه النتائج عبر دراسات سريرية مرحلة ثانية AURA2 وثالثة AURA3، حيث أن اللاحقة تضمنت مقارنة بين فعالية Osimertinib والعلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين في تدبير NSCLC النقائلي إلى الدماغ، وتبين أن Osimertinib يمتلك الفعالية العلاجية الأفضل بشكل كبير، حيث أن PFS له كان 8.5 شهر مقابل 4.2 شهر للبلاتين، و ORR لنقائل الجهاز العصبي المركزي كان 70% مقابل 31%، و mDoR 8.9 شهر مقابل 5.7 شهر، إضافة إلى أن النسبة التراكمية لتقدم الورم الدماغي خلال 6 أشهر عند استعمال Osimertinib كانت



الشكل 4. تداخل مسالك الإشارة الخلوية المتوسطة بـ EGFR و VEGF

VI. المقاومة على العلاج بـ Osimertinib (Drug) (resistance):

على الرغم من الفعالية والنجاعة العلاجية التي يتمتع بها Osimertinib، إلا أنه تم تحديد بعض آليات المقاومة التي تتشكل في النسيج الورمية بعد العلاج المطول به، ويمكن أن تقسم تبعاً لموقع حدوثها إلى قسمين، آليات مقاومة موضعية تحدث في المستقبل EGFR نفسه وتؤثر بشكل مباشر، مثل الطفرات الثانوية في بنية المستقبل التي تؤدي إلى استمرار تفعيله على الرغم من ارتباطه بالمثبطات أو طفرات تسبب زيادة التعبير عن الرابطة الخاصة به، وأخرى غير موضعية تحدث خارج المستقبل وتؤثر بشكل غير مباشر عبر التأثير على سلاسل نقل الإشارة المرتبطة بالمستقبل أو عبر التأثير على فعالية أنزيمات الكيناز، ويقدر أن حوالي 40-50% من آليات المقاومة على استعماله كخط أول و30-40% كخط ثاني غير معروفة حتى الآن [15, 54, 55].

يبين الشكل 5 مخطط توضيحي لنسب آليات المقاومة على Osimertinib كخط أول وثاني.

على حدى)، ومركب Pemetrexed، كخط علاجي أولي لـ NSCLC غير الحشفي إيجابي EGFR المتقدم. المشاركة بين البلاتين و Pemetrexed من البروتوكولات العلاجية الأساسية لعلاج الحالة المدروسة، حيث تعمل البلاتين عبر ألكلة سلاسل الحمض النووي، بينما يعمل Pemetrexed كمثبط استقلاب للفولات في الخلايا الورمية، وقد أظهرت المشاركة مع Osimertinib فعالية عالية مع آثار جانبية مقبولة، حيث كان ORR هو 90.9% و PFS هو 31 شهر [49]، وتوجد عدة تجارب أخرى مازالت قائمة مثل FLAURA2، ولكن حتى الآن لم يتم اثبات تفوق المشاركة من هذا النمط على بقية الاستراتيجيات بشكل قطعي [15].

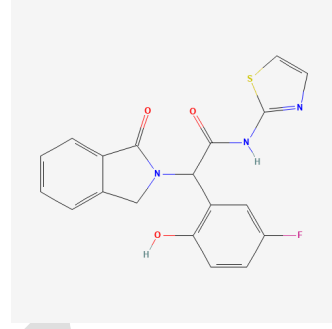
b. المشاركة مع مثبطات عامل النمو الوعائي البطاني VEGF inhibitors combination:

تبين الدراسات وجود علاقة مهمة بين تفعيل EGFR والتعبير عن عامل النمو الوعائي البطاني Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)، كما أنه تشترك بسبل إشارة داخل خلوية عديدة تلعب دوراً في الفعاليات الورمية (شكل 4)، ولذلك تم النظر في مشاركة كل من مثبطات EGFR-TK ومثبطات سبيل VEGF [50, 51]. في دراسة سريرية في المرحلة الأولى والثانية لتقييم المشاركة بين Osimertinib و bevacizumab، وهو ضد وحيد النسيلة نوعي يعمل على الارتباط بـ VEGF بشكل مباشر وتثبيته، في علاج NSCLC نقائلي إيجابي EGFR، كانت نسبة المرضى الذين توقف تطور المرض لديهم على مدى 12 شهر (أي PFS على مدى 12 شهر) هي 76%، وكان ORR هو 80%، و ORR للورم النقائلي في الجهاز العصبي المركزي هو 100% [52]. ولكن في تجربة أخرى مشابهة، لم يكن هناك فرق هام بين فعالية المشاركة و Osimertinib وحده [53]. مازالت الدراسات قائمة من أجل تحديد فعالية هذه المشاركة بشكل قطعي، وتقييم استخدام تخصصية أكثر لها.

الأول والثاني فعالية جيدة في مكافحة الورم، ولكن كانت عرضة لحدوث طفرات تسبب مقاومة دوائية عالية عند المعالجة طويلة الأمد، ومنه تم تطوير مثبطات الجيل الثالث أهمها مركب Osimertinib، الذي أثبت تفوقه على مثبطات الجيل الأول والثاني وكذلك عدة استراتيجيات علاجية أخرى مثل العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين. تم في هذا المشروع مناقشة دوره في علاج ومكافحة سرطان الرئة غير صغير الخلايا، مع ذكر آلية عمله، أهم ميزاته، التأثيرات الجانبية المرافقة لاستعماله، والعقبات التي تواجه استخدامه وكيفية التغلب عليها.

المراجع

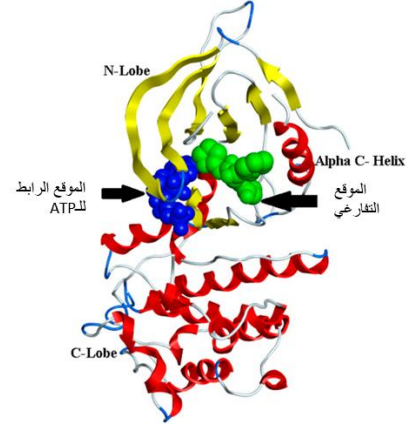
- [1]. Riely, G.J., et al., Non-Small Cell Lung Cancer, Version4.2024,NCCN Clinical Practice Guidelines inOncology.JNatlComprCancNetw,2024.22(4):p.249-274. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2204.0023>
- [2]. The World Health Organization. feb 2024]; Available from: <https://www.who.int/>
- [3]. Miao, D., et al., Management of locally advanced non-small cell lung cancer: State of the art and future directions. Cancer Commun (Lond), 2024. 44(1):p.23-46. <https://doi.org/10.1002/cac2.12505>
- [4]. Pignon, J.P ,et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol, 2008. 26(21): p. 3552-9. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.9030>
- [5]. De Ruysscher, D., et al., Radiation-induced oesophagitis in lung cancer patients. Is susceptibility for neutropenia a risk factor? Strahlenther Onkol, 2012. 188(7): p. 564-7. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0098-z>
- [6]. Alexander, M., S.Y. Kim, and H. Cheng, Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Lung, 2020. 1 : (6)98p. 897-907. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00407-5>
- [7]. Sun, J.M., et al., Osimertinib for the treatment of non-small cell lung cancer. Expert Opin Pharmacother, 2017. 18(2): p. 225-231. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1285283>
- [8]. Lemjabbar-Alaoui, H., et al., Lung cancer: Biology and treatment options. Biochim Biophys Acta, 2015.1856(2):p.189-210. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.08.002>
- [9]. Mithoowani, H. and M. Febraro, Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol, 2022. 29(3): p.1828-1839. <https://doi.org/10.3390/curroncol29030150>



الشكل 7. بنية مثبط تيروزين كيناز الجيل الرابع EAI-045

VIII. آفاق مستقبلية Future prospects:

مازلت العديد من الدراسات السريرية مستمرة لدراسة كفاءة Osimertinib العلاجية لـ NSCLC، وذلك بشكل علاج وحيد أو مشترك، وكخط أول أو ثاني، وتقييمها مقابل الاستراتيجيات الأخرى العلاجية، مثل دراسة المرحلة الثالثة LAURA على NSCLC في المرحلة III إيجابي EGFR غير قابل للاستئصال [59].



الشكل 8. الموقع القارعي لـ EGFR المستهدف من قبل مثبطات الجيل الرابع

IX. خاتمة:

يعد سرطان الرئة أكبر مسبب للوفاة المتعلقة بالسرطان عالمياً، ولذلك فهو محط اهتمام الكثير من الأبحاث التي تسعى لتطوير استراتيجيات علاجية فعالة وآمنة، ومن أهمها مثبطات أنزيمات التيروسين كيناز المرتبطة بمستقبل عامل النمو البشري EGFR-TKIs، حيث أن هذا المستقبل يلعب دوراً مهماً في تطور سرطان الرئة وخاصة غير صغير الخلايا، وقد أظهرت مثبطات الجيل

- adenocarcinoma. *Lab Invest* : (2)94 .2014 ,p. 129-37. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.147>
- [23]. Lemmon, M.A. and J. Schlessinger, Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 2010. 141(7): p. 1117-34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>
- [24]. Carcereny, E., et al ,The epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer. *Translational respiratory medicine*, 2015. 3: p. 1-8 .
- [25]. Marmor, M.D., K.B. Skaria, and Y. Yarden, Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004 . : (3)58p.903-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.06.002>
- [26]. Cox, G., W.P. Steward, and K.J. O'Byrne, The plasmin cascade and matrix metalloproteinases in non-small cell lung cancer. *Thorax*, 1999. 54(2): p. 169-79. <https://doi.org/10.1136/thx.54.2.169>
- [27]. Giatromanolaki, A., et al., Prognostic value of angiogenesis in operable non-small cell lung cancer. *JPathol*, 1996. 179(1):p.80-8. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199605\)179:1<80::Aid-path547>3.0.Co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199605)179:1<80::Aid-path547>3.0.Co;2-x)
- [28]. Cox, G., et al., Prognostic significance of platelet and microvessel counts in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2000. 29(3): p. 169-77. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(00\)00124-0](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(00)00124-0)
- [29]. Muthusamy, B., P.D. Patil, and N.A. Pennell, Perioperative Systemic Therapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022. 20(8):p.953-961. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7021>
- [30]. Park, K., et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(5):p.577-89. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30033-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30033-x)
- [31]. Wu, Y.L., et al., Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1454-1466. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30608-3)
- [32]. Li, X., et al., Routine-Dose and High-Dose Icotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Exon 21-L858R Mutation: the Randomized, Phase II, INCREASE Trial. *Clin Cancer Res*, 2020. 26(13): p. 3162-3171. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-3064>
- [33]. Ko, B., D. Paucar, and B. Halmos, EGFR T790M: revealing the secrets of a gatekeeper. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017. 8:p.147-159. <https://doi.org/10.2147/lctt.S117944>
- [34]. Cheng, Z., et al., The advance of the third-generation EGFR-TKI in the treatment of
- [10]. J, J.S. and T.A. Boyle, *Molecular Pathology of Lung Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022. 12(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a.037812>
- [11]. Pikor, L.A., et al., Genetic alterations defining NSCLCsubtypes and their therapeutic implications. *LungCancer*, 2013. 82(2):p.179-89. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.025>
- [12]. Chan, B.A. and B.G. Hughes, Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*, 2015. 4(1):p.36-54. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01>
- [13]. Stevic, R. and B. Milenkovic, Tracheobronchial tumors. *J Thorac Dis*, 2016. 8 : (11)p. 3401-3413. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.24>
- [14]. Melosky, B., Advanced typical and atypical carcinoid tumours of the lung: management recommendations. *Curr Oncol*, 2018. 25(Suppl 1): p. S86-s93. <https://doi.org/10.3747/co.25.3808>
- [15]. Araki, T., et al., Current treatment strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from first line to beyond osimertinib resistance. *Jpn J ClinOncol*, 2023. 53(7):p.547-561. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad052>
- [16]. Sholl, L.M., et al., Lung adenocarcinoma with EGFR amplification has distinct clinicopathologic and molecular features in never-smokers. *Cancer Res*, 2009. 69(21):p.8341-8. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-09-2477>
- [17]. Boros, A., et al., Prognostic value of tumor mutations in radically treated locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget*, 2017. 8(15):p.25189-25199. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15966>
- [18]. Midha, A., S. Dearden, and R. McCormack, EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*, 2015. 5(9): p. 2892-911 .
- [19]. Krause, D.S. and R.A. Van Etten, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*, 2005. 353(2):p.172-87 . <https://doi.org/10.1056/NEJMra044389>
- [20]. Liu, T.C., et al., Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. *Am J Cancer Res*, 2017. 7(2): p. 187-202 .
- [21]. Yarden, Y., The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*, 2001. 37 Suppl 4: p. S3-8. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00230-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00230-1)
- [22]. Siegelin, M.D. and A.C. Borczuk, Epidermal growth factor receptor mutations in lung

- [46]. Ballard, P., et al., Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(20): p. 5130-5140. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-16-0399>
- [47]. Mok, T.S., et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 376(7): p. 629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
- [48]. Wu, Y.L., et al., CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol*, 2018. 36(26):p.2702-2709. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.77.9363>
- [49]. Saito, R., et al., Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: The OPAL Study. *Eur J Cancer*, 2023. 185: p.83-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.023>
- [50]. Le, X., et al., Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2021. 16(2):p.205-215. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.006>
- [51]. Byers, L.A. and J.V. Heymach, Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2007. 8 Suppl 2:p.S79-85. <https://doi.org/10.3816/clc.2007.s.006>
- [52]. Yu, H.A., et al., Effect of Osimertinib and Bevacizumab on Progression-Free Survival for Patients With Metastatic EGFR-Mutant Lung Cancers: A Phase 1/2 Single-Group Open-Label Trial. *JAMA Oncol*, 2020. 6(7): p. 1048-1054. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1260>
- [53]. Kenmotsu, H., et al., Randomized Phase 2 Study of Osimertinib Plus Bevacizumab Versus Osimertinib for Untreated Patients With Nonsquamous NSCLC Harboring EGFR Mutations: WJOG9717L Study. *J Thorac Oncol*, 2022. 17(9): p. 1098-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.05.006>
- [54]. Leonetti, A., et al., Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2019. 121(9): p. 725-737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>
- [55]. Santoni-Rugiu, E., et al., Intrinsic resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers* non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep*, 2024.51(1). <https://doi.org/10.3892/or.2023.8675>
- [35]. Recondo, G., et al., Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? *Nat Rev Clin Oncol*, 2018.15(11):p.694-708. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0081-4>
- [36]. Cooper, A.J., L.V. Sequist, and J.J. Lin, Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022.19(8):p.499-514. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-009-639>
- [37]. Remon, J., et al., Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Annals of Oncology*, 2018. 29: p. i20-i27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/annonc/mdx704>
- [38]. Callegari, D., et al., L718Q mutant EGFR escapes covalent inhibition by stabilizing a non-reactive conformation of the lung cancer drug osimertinib. *ChemicalScience*, 2018.9. <https://doi.org/10.1039/C7SC04761D>
- [39]. Zhao, Z. and P. Bourne, Advance in Reversible Covalent Kinase Inhibitors. 2021 .
- [40]. FDA, <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm> .
- [41]. Patel, H., et al., Recent updates on third generation EGFR inhibitors and emergence of fourth generation EGFR inhibitors to combat C797S resistance. *Eur J Med Chem*, 2017. 142: p. 32-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.027>
- [42]. Goss, G., et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(12): p. 1643-1652. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30508-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30508-3)
- [43]. Papatimitrakopoulou, V.A., et al., Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*, 2020. 31(11): p.1536-1544. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2100>
- [44]. Cheng, Y., et al., 1295P Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFR mutated (EGFRm) advanced NSCLC: FLAURA China study overall survival (OS). *Annals of Oncology*, 2020.31:p.S838-S839. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1609>
- [45]. Iuchi, T., et al., Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol*, 2015. 20(4): p. 674-9. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0760-9>

- (Basel),2019.11(7).
<https://doi.org/10.3390/cancers11070923>
- [56]. Wang, S., et al., EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*,2016.9(1):p.59.
<https://doi.org/10.1186/s13045-016-0290-1>
- [57]. Zhao, J., et al., Effective treatment of pulmonary adenocarcinoma harboring triple EGFR mutations of L858R, T790M, and cis-C797S by osimertinib, bevacizumab, and brigatinib combination therapy: a case report. *Onco Targets Ther*, 2018. 11: p. 5545-5550. <https://doi.org/10.2147/ott.S170358>
- [58]. Mansour, M.A., et al., Insights into fourth generation selective inhibitors of (C797S) EGFR mutation combating non-small cell lung cancer resistance: a critical review. *RSC Adv*, 2023. 13(27):p.18825-18853.
<https://doi.org/10.1039/d3ra02347h>
- [59]. Lu, S., et al., Osimertinib Maintenance After Definitive Chemoradiation in Patients With Unresectable EGFR Mutation Positive Stage III Non-small-cell Lung Cancer: LAURA Trial in Progress. *Clin Lung Cancer*, 2021. 22(4): p. 371-375. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.11.004>