

Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski, Anna Janowicz-Żebrowska

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

Hamowanie osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibition on non-small-cell lung cancer treatment

Adres do korespondencji:

Dr med. Dariusz M. Kowalski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 22 546 28 39
e-mail: coval@zeus.coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) nadal stanowi istotny problem kliniczny i społeczny. W ostatnim okresie notuje się stały wzrost zachorowań w populacji kobiet i mężczyzn. Wyniki leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii osiągnęły *plateau*. Perspektywy farmakologicznego leczenia NDRP warunkuje poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za rozwój nowotworu oraz powstawanie oporności. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie stanowi istotny postęp w leczeniu NDRP. Leczenie ukierunkowane obejmuje obecnie zastosowanie leków antyangiogennych oraz monoklonalnych przeciwciał i drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Ogromną rolę odgrywa identyfikacja predykcyjnych czynników pozwalająca na optymalizację leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie ukierunkowane molekularnie, receptor naskórkowego czynnika wzrostu, inhibitory kinazy tyrozynowej, erlotynib, gefitynib, cetuksymab

ABSTRACT

Non small cell lung cancer (NSCLC) remains a significant clinical and social problem. In the last period there has been a steady increase a incidence in women and men. Results of surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy have reached a plateau. Perspectives for pharmacological treatment of NSCLC determines understanding the molecular mechanisms responsible for tumor growth and resistance. The introduction of molecularly targeted drugs is an important step in the treatment of NSCLC. Targeted treatment includes the use of monoclonal antibodies, anti-angiogenic treatment and small molecule tyrosine kinase inhibitors. Identity of predictive factors plays a huge role for targeting treatment optimization.

Key words: non-small-cell lung cancer, target therapy, epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitors, erlotinib, gefitinib, cetuximab

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 4: 177–182

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 4, 177–182
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) ze względu na rosnącą liczbę zachorowań i zgonów pozostaje jednym z największych wyzwań współczesnej onkologii. Niezadawalące wyniki leczenia zaawansowanego NDRP (około 70% wszystkich chorych) oraz znaczna

toksyczność chemioterapii opartej na klasycznych lekach cytotoksycznych uzasadnia zainteresowanie metodami ukierunkowanymi molekularnie. Postęp biologii molekularnej poszerzył wiedzę na temat procesów powstawania chorób nowotworowych oraz określił potencjalne cele dla leków biologicznych — między innymi inhibitorów osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu

(EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Przedmiotem zainteresowania w głównej mierze pozostają przeciwciała monoklonalne blokujące wiązanie ligandów z zewnątrzkomórkową domeną EGFR oraz inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) skierowane przeciw domenie wewnątrzkomórkowej EGFR. Przedstawicielem pierwszej grupy leków jest cetuksymab, a do drugiej należą gefitynib i erlotynib.

Czynniki wzrostu są związkami efektorowymi wpływającymi na proliferację, różnicowanie, adhezję, przeżywalność i migrację komórek. Receptory dla nich znajdują się na powierzchni komórek i pełnią niezwykle istotną funkcję w przenoszeniu sygnału z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do wnętrza komórki. Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu był jednym z pierwszych opisanych i zsekwencjonowanych [1]. Wraz z trzema podobnymi receptorami tworzy rodzinę HER (*human epidermal growth factor receptor*). Każdy z wymienionych receptorów ma analogiczną budowę i składa się z domeny zewnątrzkomórkowej wiążącej ligand, domeny transbłonowej oraz domeny wewnątrzkomórkowej o aktywności kinazy tyrozynowej. Receptory rodziny HER występują w wielu tkankach i mają ponad 10 znanych ligandów — między innymi: naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu alfa (TGF α , *transforming growth factor alpha*), czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF (HB-EGF, *heparin binding EGF*), amfiredulina, betacelulina, epiregulina, neuregulina [2, 3]. Aktywacja receptora następuje po związaniu liganda z monomerem EGFR, co powoduje jego homo- lub heterodimeryzację. Dimeryzacja prowadzi do autofosforylacji domeny wewnątrzkomórkowej, co uruchamia pionową oraz poziomą sieć wzmacniania, łączenia i modulowania sygnału. Sygnał jest przenoszony do jądra komórki, gdzie reguluje geny odpowiedzialne za różnicowanie i proliferację komórki. Aktywacja genów powoduje powstanie białkowych produktów odpowiedzialnych za proliferację, migrację, adhezję, różnicowanie i apoptozę komórek. Zaburzenie procesu może prowadzić do nadaktywności EGFR oraz jego efektorów [2, 3]. Mechanizmy powodujące zaburzenie fizjologicznej aktywności receptorów można podzielić na 3 zasadnicze grupy: nadmiar ligandów, nadmierna ekspresja receptora lub mutacja w obrębie samego receptora, co może powodować jego stałą, niezależną od liganda aktywację [2, 3].

Odwracalne TKI

Odwracalne TKI są drobnocząsteczkowymi związkami, które wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną EGFR i blokują szlak przekazywania sygnału do jądra komórki. Zahamowanie czynności EGFR skutkuje blokowaniem wewnątrzkomórkowych szlaków onkogenezy.

Gefitynib — pierwsza linia leczenia

Ocenę skuteczności i toksyczności gefitynibu w połączeniu z klasyczną chemioterapią przeprowadzono w ramach dwóch badań III fazy (INTACT-1 i INTACT-2). Zarówno w badaniu europejskim (INTACT-1 — gemcytabina, cisplatyna i gefitynib w porównaniu z gemcytabiną i cisplatiną), jak również w badaniu amerykańskim (INTACT-2 — paklitaksel, karboplatyna i gefitynib w porównaniu z paklitaksellem i karboplatyną) nie wykazano różnic pomiędzy grupami badania w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji i odsetka przeżyć [4, 5]. W opublikowanym w 2009 r. badaniu IPASS, wielośrodkowym badaniu III fazy, porównano gefitynib z chemioterapią opartą na paklitakselu i karboplatynie w ramach pierwszej linii leczenia. Uczestniczyło w nim 1217 chorych rasy żółtej z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP, nigdy niepalących lub z krótkim wywiadem palenia tytoniu. Materiał tkankowy do badań molekularnych był dostępny u 683 chorych (56%), a ocenę stanu genu *EGFR* przeprowadzono u 437 chorych (35%) i u 261 chorych (60%) stwierdzono mutację. Średni czas przeżycia wolnego od progresji w całej badanej grupie nie różnił się w obu grupach badania (około 6 miesięcy), a różnica w zakresie czasu przeżycia całkowitego nie była znamienne (18,6 vs. 17,3 miesiąca). Wykazano natomiast znamienne różnice pod względem odsetka przeżyć 1-rocznych na korzyść gefitynibu (25% vs. 7%). W analizie podgrup wykazano korzyść terapeutyczną pod postacią wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych otrzymujących gefitynib z obecnością mutacji aktywującej w genie kodującym *EGFR*, natomiast brak mutacji wiązał się z lepszymi wynikami chemioterapii [6].

Podobne wyniki uzyskano w kolejnych badaniach z losowym doбором chorych, które również dotyczyły chorych rasy żółtej. W pierwszym badaniu gefitynib był znamienne skuteczniejszy niż chemioterapia docetaksellem i karboplatyną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w pierwszej linii leczenia chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* (9 vs. 6 miesięcy), ale nie wykazano różnicy w zależności od rodzaju ocenianej mutacji aktywującej (ekson 19 vs. 21) [7]. Kolejne badanie porównywało gefitynib z karboplatyną i paklitaksellem w pierwszej linii leczenia i wykazano w nim znamienne różnicę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji na korzyść gefitynibu (11 vs. 5 miesięcy) oraz odsetka przeżyć 1-rocznych i 2-letnich (42% i 8% dla gefitynibu oraz 3% i 0% dla chemioterapii) [8]. Należy podkreślić, że w obu badaniach ponad 90% stanowili chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka [7, 8].

Wyniki przedstawionych badań były podstawą rejestracji gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP wyłącznie pod warunkiem potwierdzenia obecności mutacji aktywującej w genie

kodującym *EGFR*, pod warunkiem, że wcześniej nie stosowano innych TKI.

Gefitynib — druga linia leczenia

Wyniki badań I fazy określiły dawki gefitynibu (250 mg i 500 mg) oraz charakterystykę niepożądanych działań leku [9].

W badaniach II fazy (IDEAL-1 i IDEAL-2) oceniano skuteczność gefitynibu w dawkach 250 mg oraz 500 mg u chorych uprzednio poddanych chemioterapii zawierającej pochodne platyny — wskaźniki odpowiedzi mieściły się granicach 10–20%, ale u 40–50% chorych stwierdzono znaczące złagodzenie dolegliwości [10] lub poprawę jakości życia [11]. Z uwagi na podobną skuteczność obu dawek gefitynibu do badania III fazy wybrano mniej toksyczną dawkę 250 mg.

W badaniu ISEL porównano gefitynib z placebo u chorych po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby [12].

Natomiast porównanie gefitynibu wobec docetakselu (badanie INTEREST) nie wykazało różnic pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego (około 8 miesięcy w obu grupach) i w odsetka przeżyć 1-roczych [13].

Erlotynib — pierwsza linia leczenia

W badaniu I i II fazy przeprowadzonym u chorych na różnych nowotwory łagodne, w tym NDRP, uzyskano odsetek odpowiedzi terapeutycznych na leczenie erlotynibem nieprzekraczający 5–15% i medianę czasu przeżycia całkowitego wynoszącą około 8 miesięcy. Rekomendowaną dawkę do badań II fazy ustalono na 150 mg [14, 15].

Podobnie jak w badaniach nad gefitynibem ocenę skuteczności i toksyczności erlotynibu w połączeniu z klasyczną chemioterapią dokonano na podstawie dwóch badań III fazy z losowym doбором chorych (TALENT i TRIBUTE). Zarówno w badaniu europejskim (TALENT — gemcytabina, cisplatyna i erlotynib w porównaniu z gemcytabiną i cisplatyną), jak również w badaniu amerykańskim (TRIBUTE — paklitaksel, karboplatyna i erlotynib w porównaniu z paklitakselm i karboplatyną) nie wykazano różnic pomiędzy grupami badania w zakresie wskaźników przeżycia [16, 17].

Na kongresie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w Mediolanie w formie prezentacji ustnej przedstawiono wyniki badania III fazy porównującego zastosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia rozlanego NDRP wobec chemioterapii opartej na karboplatynie i gemcytabinie u chorych z mutacją aktywującą *EGFR* ($n = 154$). Wykazano znamiennej statystycznie różnicę pod względem mediany czasu wolnego od progresji na

korzyść erlotynibu (13.1 vs. 4.6 miesiąca; $p = 0,0001$). Odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł odpowiednio dla erlotynibu i placebo 83% i 36% ($p = 0,0000$). Nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego [18].

Erlotynib — druga linia leczenia

W badaniu rejestracyjnym (BR.21) oceniono skuteczność i toksyczność leczenia erlotynibem wobec placebo w drugiej lub trzeciej linii leczenia u ponad 700 chorych — uzyskano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (7 vs. 5 miesięcy) i czasu przeżycia wolnego od progresji (10 vs. 8 tygodni) oraz zwiększenie odsetka przeżyć 1-roczych (31 vs. 21%) [19]. W grupie chorych leczonych erlotynibem wykazano poprawę jakości życia (wydłużenie mediany czasu do nasilenia dolegliwości — duszności, kaszlu i bólu) [19, 20]. Analiza badania rozszerzonego dostępu do leku potwierdziła wyniki uzyskane w badaniu BR.21 pod względem wskaźników przeżycia oraz działań niepożądanych [21].

Erlotynib — leczenie podtrzymujące

Nowym podejściem u chorych na zaawansowanego NDRP jest podtrzymujące stosowanie leczenia po chemioterapii indukującej. W badaniu SATURN (1949 chorych) porównano zastosowanie erlotynibu po paliatywnej chemioterapii (cisplatyna lub karboplatyna z gemcytabiną lub paklitakselm) w porównaniu z placebo. Analizę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego przeprowadzono w grupie 884 chorych i wykazano wydłużenie wskaźników o odpowiednio około 7 dni i miesiąc (12 vs. 11 miesięcy) w grupie otrzymującej erlotynib (12,3 vs. 11,0 tygodni). Odnotowana korzyść w zakresie czasu przeżycia całkowitego obserwowana była jedynie w grupie chorych ze stabilizacją choroby po chemioterapii (12 vs. 10 miesięcy), czego nie odnotowano w grupie chorych z odpowiedziami częściową lub całkowitą [22]. Wykazano wartość doboru chorych pod względem statusu mutacji aktywującej w genie *EGFR* dla mediany czasu przeżycia wolnego od progresji. Nie przedstawiono danych dotyczących mediany czasu przeżycia całkowitego i stanu genu *EGFR* [22].

Czynniki predykcyjne

Na podstawie analiz retrospektywnych wyników badań II i III fazy wykazano, że większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na TKI stwierdza się u kobiet, chorych rasy żółtej, z rozpoznaniem raka gruczołowego (szczególnie — podtyp raka oskrzelikowo-pęcherzykowego) oraz u chorych niepalących tytoniu lub z krótkim wywiadem palenia [12, 19, 20]. Próba oceny molekularnych czynników predykcyjnych

dotyczyła ekspresji domeny zewnątrzkomórkowej EGFR, liczby kopii i mutacji aktywujących genu *EGFR* oraz mutacji onkogenu *KRAS*. Nie wykazano wartości stopnia ekspresji EGFR na uzyskiwane wyniki leczenia, natomiast znamienne korzyść (niezależny wpływ predykcyjny) z leczenia TKI odnosili chorzy z mutacją w genie *EGFR*. Wpływ obecności amplifikacji EGFR na uzyskanie odpowiedzi był niejednoznaczny [23, 24].

Najczęstszą mutacją aktywującą jest delecja w eksonie 19. oraz substytucja (L858R) w eksonie 21. Obie wymienione mutacje stanowią 85% wszystkich zaburzeń w genie *EGFR* u chorych na NDRP. Innymi często występującymi mutacjami jest substytucja w eksonie 18. (G719A/C) i eksonie 21. (L861Q). Odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosi średnio 80%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od około 8 do 13 miesięcy [24]. Metaanaliza 22 badań randomizowanych (1470 chorych) oceniła średni odsetek występowania mutacji w onkogenie *KRAS* na 16%. Mutacje znacznie częściej występowały u palaczy (25% vs. 6%) i u chorych z rakiem gruczołowym w porównaniu z innymi typami (26 vs. 16%). Odsetek odpowiedzi na TKI u chorych z obecnością mutacji *KRAS* wyniósł 3% i różnił się znacznie wobec grupy bez mutacji (26%) [25]. Wobec potwierdzonego pozytywnego czynnika doboru chorych do leczenia TKI, jakim jest obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*, autorzy metaanalizy nie sugerują korzystania z oceny stanu genu *KRAS* w doborze do leczenia TKI [25].

Wskazania rejestracyjne dla TKI

Erlotynib jest lekiem zarejestrowanym do drugiej lub trzeciej linii leczenia zaawansowanego lub uogólnionego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii oraz w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszej linii z udziałem pochodnej platyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub paklitakselem.

Gefitynib jest lekiem zarejestrowanym do pierwszej i kolejnych linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną mutacją aktywującą w obrębie genu *EGFR*.

Nowe inhibitory receptorów rodziny HER

Jakość sygnału mitogennego zależy od rodzaju receptora biorącego udział w dimeryzacji z EGFR. Heterodimery charakteryzują się silniejszym sygnałem mitogennym wobec homodimerów. Najczęstszym partnerem w heterodimeryzacji dla EGFR jest HER2 [26].

Leki o działaniu na HER2 można podzielić na wiążące się z receptorem odwracalnie i nieodwracalnie. Przedstawicielem pierwszych jest lapatynib (rejestracja w leczeniu raka piersi), a przedstawicielem drugich jest między innymi BIBW 2992 (afatynib). Podział leków i punkty uchwytu przedstawiono w tabeli 1 [26].

Największe nadzieje budzi afatynib (BIBW 2992). Wyniki badania fazy IIB/III porównującego afatynib z placebo u chorych z NDRP po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej i drugiej linii oraz z erlotynibem lub gefitynibem przedstawiono w postaci zjazdowego doniesienia w 2010 r. Wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie leczonej afatynibem (3 vs. 1 miesiąc), ale nie stwierdzono różnicy w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (11 vs. 12 miesięcy). Wykazano poprawę jakości życia chorych leczonych afatynibem pod postacią zmniejsze-

Tabela 1. Leki szlaku EGFR [26]

Table 1. EGFR pathway drugs [26]

Klasa leku	Lek	Punkt uchwytu	Faza badań
Inhibitory EGFR — odwracalne	Gefitynib	EGFR	Rejestracja — NDRP
	Erlotynib	EGFR	Rejestracja — NDRP
Inhibitory EGFR — nieodwracalne	EKB-569	EGFR	Faza II
	CL-387,785	EGFR	Badania przedkliniczne
Inhibitory rodziny HER — odwracalne	Lapatynib	EGFR/HER2	Rejestracja — rak piersi
	AZD 8931	EGFR/HER2/HER3	Faza I
	AV-412	EGFR/HER2	Faza I
Inhibitory rodziny HER — nieodwracalne	Kanertynib	EGFR/HER2/HER4	Faza II
	HKI-272	EGFR/HER2	Faza II
	BIBW 2992	EGFR/HER2	Faza III
	PF-299804	EGFR/HER2/HER4	Faza II

nia stopnia nasilenia kaszlu, duszności i dolegliwości bólowych [27].

Działania niepożądane

W porównaniu z klasycznymi lekami cytotoksycznymi inhibitory kinazy tyrozynowej są dość dobrze tolerowane. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest wysypka (około 75% chorych) oraz biegunka (54%). W większości przypadków wymienione działania niepożądane występują w 1. lub 2. stopniu nasilenia według systemu Kryteriów Najczęstszych Toksyczności (CTC, *Common Toxicity Criteria*). Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. w przypadku wysypki i biegunki wynosi odpowiednio około 9% i około 6%. Innymi działaniami niepożądanymi są suchość skóry i błon śluzowych, zmiany troficzne paznokci i włosów, jadłowstręt, zmęczenie, wzrost stężenia transaminaz i bilirubiny [19, 20]. Zmiany skórne zazwyczaj wymagają jedynie miejscowego stosowania kortykosteroidów i/lub antybiotyków. Lekkie przypadki biegunki wymagają leków przeciwmotorycznych, a w cięższych konieczne jest zapobieganie odwodnieniu i zaburzeniom elektrolitowym. Rzadkim, ale groźnym powikłaniem jest śródmiąższowe zapalenie płuc, które w około 1/3 przypadków prowadzi do zgonu. Zwiększone ryzyko śródmiąższowego zapalenia płuc występuje u chorych po napromienianiu klatki piersiowej, w złym stanie ogólnym, z współistniejącym już wcześniej włóknieniem. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i są nieswoiste (kaszel, duszność, gorączka, zmiany radiologiczne). Ocena jest trudna ze względu na częste współistnienie zmian zapalnych, przewlekłej choroby obturacyjnej, zwłóknienia płuc po radioterapii. W badaniach INTACT-1 i 2 oraz ISEL powikłanie obserwowano równie często jak w grupie przyjmującej placebo. Leczenie polega na odstawieniu leku oraz stosowaniu leczenia zachowawczego (antybiotyki, steroidy, tlenoterapia) [19, 20].

Cetuksymab

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, blokującym domenę zewnątrzkomórkową EGFR, przy czym powinowactwo do receptora jest 5-krotnie wyższe niż w przypadku naturalnych ligandów [28].

W badaniu II fazy (SWOG 0342) porównano jednoczasowe i sekwencyjne zastosowanie cetuksymabu u ponad 240 chorych. Nie wykazano różnicy między schematami leczenia [29].

W badaniu FLEX (doświadczenie III fazy — 1125 chorych) porównano efektywność i toksyczność pierwszej

linii leczenia cisplatyną i winorelbiną wobec cisplatyny, winorelbiny i cetuksymabu u chorych na zaawansowanego NDRP. Cetuksymab stosowano podczas chemioterapii oraz po zakończeniu. Warunkiem włączenia do badania było immunohistochemiczne potwierdzenie ekspresji EGFR [30]. Wykazano znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej cetuksymab (11 vs. 10 miesięcy) [30], ale nie zaobserwowano różnicy w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji. Współczynniki odpowiedzi były większe w grupie chorych leczonych z udziałem cetuksymabu (36% vs. 29%), ale częstość działań niepożądanych była wyższa w grupie otrzymującej cetuksymab [30].

Metaanaliza czterech badań randomizowanych (2018 chorych) potwierdziła znamienne korzyść z dodania cetuksymabu polegającą na poprawie mediany czasu przeżycia całkowitego (zmniejszenie ryzyka zgonu o 13%) i zwiększenia wskaźnika odpowiedzi. Metaanaliza potwierdziła również brak wpływu cetuksymabu dodanego do chemioterapii na czas przeżycia wolnego od progresji i odsetek przeżyć 1-roczych [31]. Obecnie cetuksymab nie jest zarejestrowany w żadnym wskazaniu u chorych na NDRP.

Podjęwane są próby identyfikacji czynników predykcyjnych w leczeniu z zastosowaniem cetuksymabu. W analizie podgrup badania FLEX wykazano, że wystąpienie wysypki skórnej po pierwszym cyklu chemioterapii z cetuksymabem znamienne poprawiało wyniki leczenia (wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego — 15 vs. 9 miesięcy i mediany czasu przeżycia wolnego od progresji — 5 vs. 4 miesiące). Wskaźniki przeżycia w grupie chorych bez epizodu wysypki po zastosowaniu cetuksymabu nie różniły się statystycznie w porównaniu z odnotowanymi u chorych poddawanych wyłącznie chemioterapii [32].

Podsumowanie

Mimo upływu lat, wprowadzania nowych i coraz bardziej zaawansowanych technologicznie metod diagnostyki oraz stałej walki z nałogiem palenia tytoniu wyniki leczenia NDRP są wysoce niezodawalające. Nadzieje pokładane w lekach ukierunkowanych molekularnie również nie do końca spełniły oczekiwania. Leki blokujące oś EGFR — w tym, TKI — są interesującą grupą, a postęp wiedzy w zakresie biologii molekularnej staje się podstawą coraz bardziej skutecznego zastosowania we wskazaniach rejestracyjnych oraz nowych obszarach pierwszej linii leczenia, leczeniu podtrzymującym po chemioterapii lub leczeniu uzupełniającym. Nieodzownym elementem prawidłowej kwalifikacji chorych do leczenia ukierunkowanego molekularnie powinno być stosowanie zdefiniowanych i zwalidowanych parametrów molekularnych.

Piśmiennictwo

1. Ulrich A., Caussens L., Hayflick J.S. i wsp. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 1984; 309: 418–425.
2. Harari P.M., Gregory W.A., Borner J. Biology of interactions: Anti-epidermal growth factor receptor agents. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4057–4065.
3. Grunwald V., Hidalgo M. Developing inhibitors of epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 851–887.
4. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. i wsp. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced NSCLC: a phase III trial-INTACT1. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 777–794.
5. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. i wsp. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced NSCLC, a phase III trial-INTACT2. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 885–794.
6. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin and paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 36: 1–11.
7. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2010; 11: 121–128.
8. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. i wsp. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380–2388.
9. Ranson M., Hammond L.A., Feery D. i wsp. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors, results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2240–2250.
10. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. i wsp. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2237–2246.
11. Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S. i wsp. Efficiency of gefitinib, an inhibitor of EGF receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with NSCLC. *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
12. 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 (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.
13. Kim E.S., Hirsh V., Mok T. i wsp. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST) a randomised phase II trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.
14. Hidalgo M., Siu L.L., Nemunaitis J. i wsp. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an EGF receptor TKI inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2237–2246.
15. Perez-Soler R., Chachua A., Hammond L.A. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3238–3246.
16. Gatzemeier U., Pluzańska A., Szczesna A. i wsp. Results of a phase III trial of erlotinib combined with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 7010.
17. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. i wsp. Tribute — a phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5892–5899.
18. Zhou C., Wu L.Y., Chen G. i wsp. Efficacy results from the randomized phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first line erlotinib versus carboplatin(CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with egfr activating mutations. *Ann. Oncol.* 2010; 8: LBA 13.
19. Shepherd F.A., Pereira J., Ciulenu T.E. i wsp. A randomized placebo controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following of failure of chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 7022–7040.
20. Bezjak A., Tu D., Seymour L. i wsp. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J. Clin. Oncol.* 2007; 24: 3831–3837.
21. Tiseo M., Gridelli C., Cascinu S. i wsp. An expanded access program of erlotinib (Tarceva™) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2009; 64: 199–206.
22. Capuzzo F., Ciulenu T., Stelmakh L. i wsp. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 521–529.
23. Gupta R., Daestane A.M., McKenna R. i wsp. The predictive value of epidermal growth factor receptor tests in patients with pulmonary adenocarcinoma: review of current “best evidence” with metaanalysis. *Human Pathol.* 2009; 40: 356–365.
24. Mok T.S., Zhou Q., Leung I. i wsp. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2010; 10: 1601–1611.
25. Mao C., Qiu L.X., Liao R.Y. i wsp. KRAS mutations and resistance of EGFR — TKI's treatment in patients with non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer* 2010; 69: 272–278.
26. Laack E., Sauter G., Bokemeyer C. Lesson learnt from gefitinib and erlotinib: Key insights into small-molecule EGFR-targeted kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 259–264.
27. Miller V.A., Hirsch V., Cadranet J. i wsp. Phase IIB/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2) + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1–2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-LUNG1). *Ann. Oncol.* 2010; 8: LBA 1.
28. Goldstein N.I., Prewett M., Zuklys K. i wsp. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin. Cancer Res.* November 1995; 1:1311–1318.
29. Herbst R.S., Chansky K., Kelly K. i wsp. A phase II randomized selection trial evaluating concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in patients with advanced non-small- cell lung cancer (NSCLC): Final report of SWOG 0342. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 7545.
30. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A. i wsp. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.
31. Lin H., Jiang J., Liang X. i wsp. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010; 70: 57–62.
32. Gatzemeier U., von Pawl J., Vynnychenko I. i wsp. First-cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy: a subgroup analysis of data from the FLEX phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 30–37.