

Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Rafael Rosell, Santiago Viteri, Miguel Angel Molina, Susana Benlloch, Miquel Taron

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 112–120.

Dr Rosell, Catalan Institute of Oncology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Katalonia i Pangaea Biotech, USP Dexeus University Institute, Barcelona, Hiszpania.

Dr Viteri, Pangaea Biotech, USP Dexeus University Institute, Barcelona, Hiszpania.

Dr Molina, Pangaea Biotech, USP Dexeus University Institute, Barcelona, Hiszpania.

Dr Benlloch, Pangaea Biotech, USP Dexeus University Institute, Barcelona, Hiszpania.

Dr Taron, Catalan Institute of Oncology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Katalonia i Pangaea Biotech, USP Dexeus University Institute, Barcelona, Hiszpania.

Adres do korespondencji:
Rafael Rosell, MD, Chief, Medical Oncology Service, Scientific Director of Oncology Research, Catalan Institute of Oncology, Hospital Germans Trias i Pujol, Ctra Canyet, s/n, 08916 Badalona, Catalonia, Spain;
e-mail: rrosell@ico.scs.es

CEL PRACY

Klasyczne mutacje aktywujące w domenie kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) w postaci delekcji w eksonie 19 lub mutacji prowadzącej do zmiany sensu (missense), L858R, wywołują gwałtowną odpowiedź na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak gefitynib i erlotynib. Przeanalizowano obserwowane w praktyce klinicznej zalety ukierunkowanego leczenia erlotynibem i gefitynibem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca należących do rasy białej lub Azjatów.

OSTATNIE ODKRYCIA

Dwie odrębne analizy danych pochodzących z małych prospektywnych badań II fazy wykazały, że leczenie gefitynibem i erlotynibem wywołuje odpowiedź u ponad 70% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca będących nosicielami klasycznych mutacji *EGFR*. Przeciętne przeżycie bez progresji nowotworu sięga wśród nich 9-13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia około 23 miesięcy. W dwóch odrębnych badaniach przeprowadzonych niedawno z udziałem chorych rasy białej i Azjatów potwierdzono, że uzyskiwane w tych podgrupach odsetki odpowiedzi (w tym odpowiedzi całkowitych) na leczenie erlotynibem i gefitynibem wynoszą 70%, przeżycie bez progresji nowotworu sięga 14 miesięcy, a mediana czasu przeżycia 27 miesięcy. Seryjne monitorowanie mutacji *EGFR* w próbkach krwi pozwoli na ocenę odpowiedzi na poziomie molekularnym i będzie ważnym narzędziem w śledzeniu progresji klinicznej.

PODSUMOWANIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacjami *EGFR* jest nową jednostką, stwarzającą szansę na wyodrębnienie odmiennych genetycznie podgrup chorych z mutacjami *EGFR*, wymagających zastosowania indywidualnych strategii leczenia. Mimo imponujących wyników stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR chorzy z mutacjami *EGFR* wymagają obecnie ciągłego leczenia i tylko nieliczni z nich osiągną długotrwałe przeżycie.

SŁOWA KLUCZOWE

mutacje receptora naskórkowego czynnika wzrostu, niedrobnokomórkowy rak płuca, DNA surowicy, treonina w pozycji 790

WPROWADZENIE

Obecnie uważa się, że chorych na określone typy nowotworów w ustalonym stopniu zaawansowania należy leczyć według opracowanych wcześniej standaryzowanych protokołów.¹ Poznanie molekularnej genetyki nowotworu pozwala jednak racjonalnie wykorzystywać metody leczenia o ukierunkowanym działaniu. Na przykład imatynib jest wykorzystywany w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (chronic myeloid leukemia, CML) Bcr-Abl+, a odwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitor, TKI), erlotynib i gefitynib, mogą hamować zmutowane białko receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) wytwarzane przez niektóre niedrobnowokomórkowe raki płuca (nonsmall-cell lung carcinoma, NSCLC). Dziewięćdziesiąt procent mutacji *EGFR* to delecje w eksonie 19 (del 19) lub mutacja typu missense w eksonie 21 (L858R). Te mutacje aktywujące stymulują trzy dalsze elementy szlaku sygnałowego EGFR – kinazę 3 fosfoinozytydu (PI3K), transduktor sygnału i aktywator transkrypcji (STAT) oraz RAS,² aktywując ostatecznie pięć spośród sześciu wiodących cech nowotworu (rycina 1 w Gazdar¹). Z uwagi na określone ramy niniejszego doniesienia pominięto w nim wiele opracowań. Więcej informacji dostarczają inne opublikowane ostatnio doniesienia.³⁻¹⁰

ODPOWIEDŹ KLINICZNA NA GEFITYNIB LUB ERLOTYNIB CHORYCH NA NSCLC Z MUTACJAMI RECEPTORA NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

Nie opublikowano dotąd wyników randomizowanych badań porównujących skuteczność leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR ze skutecznością chemioterapii u chorych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych i Europy, którzy wcześniej nie przeżyli chemioterapii. W przeprowadzonej niedawno analizie zbiorczej^{11••} oceniono wyniki pięciu małych badań poświęconych monoterapii pierwszego rzutu u chorych, u których oceniano mutacje *EGFR*. Tylko w jednym z tych badań¹² chorych do leczenia gefitynibem wybierano, opierając się na występowaniu mutacji *EGFR*. Erlotynib lub gefitynib zastosowano ogółem u 317 chorych nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, a mutacji *EGFR* poszukiwano w tkance nowotworu uzyskanej od 223 spośród nich. Nosicielami mutacji *EGFR* uwrażliwiającej na leczenie było 84 chorych. Wśród chorych z mutacjami *EGFR* 90% należało do rasy białej.^{11••} Większość z nich (81%) stanowiły kobiety, u 89% rozpoznano raka gruczołowego, a 58% nigdy nie paliło tytoniu. W grupie 84 nosicieli uwrażliwiających mutacji *EGFR* leczonych erlotynibem lub gefitynibem u 56 (67%) uzyskano obiektywną odpowiedź z medianą czasu przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) wynoszącą 11,8 miesiąca i medianą czasu

przeżycia całkowitego (overall survival, OS) wynoszącą 23,9 miesiąca. Dla 83 chorych z prawidłowymi genami *EGFR* i *K-ras* odsetek odpowiedzi (response rate, RR) wyniósł 5%, mediana czasu PFS 3,1 miesiąca, a mediana czasu przeżycia 11,8 miesiąca. Natomiast u 41 chorych z prawidłowym genem *EGFR* i mutacjami *K-ras* RR wyniósł 0%, PFS 3,3 miesiąca, a mediana czasu przeżycia 13 miesięcy. Jak podawano wcześniej,¹³ u chorych z delecją w eksonie 19 czas PFS był dłuższy (14,6 vs 9,7 miesiąca, $p=0,02$), podobnie jak czas OS (30,8 vs 14,8 miesiąca, $p < 0,001$), w porównaniu z obserwowanymi u chorych z mutacją L858R.^{11••} Porównano też wyniki leczenia TKI EGFR 84 chorych z mutacjami *EGFR*, wśród których 56 otrzymywało erlotynib, a 28 gefitynib. Nie obserwowano znamienych różnic dotyczących RR (erlotynib 70%, gefitynib 60%, $p=0,47$), mediany czasu PFS (erlotynib 13 miesięcy, gefitynib 11,4 miesiąca, $p=0,49$) ani mediany czasu przeżycia (erlotynib 28,7 miesiąca, gefitynib 20,8 miesiąca, $p=0,10$).^{11••}

Czy kliniczne czynniki przepowiadające pozwolą pominąć szukanie mutacji *EGFR*?

W analizie zbiorczej^{11••} chorych podzielono na dwie grupy, opierając się na czterech głównych czynnikach przepowiadających (rasie, płci, paleniu tytoniu i histologicznym utkaniu nowotworu). W jednej z grup znaleźli się chorzy z trzema lub czterema czynnikami przepowiadającymi, w drugiej chorzy z najwyżej dwoma czynnikami. Taki podział chorych umożliwił wyłonienie podgrupy, w której kliniczne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi i wydłużenia mediany czasu PFS było większe (odpowiednio 49 vs 20%, $p < 0,001$ i 9,1 vs 4,4 miesiąca, $p=0,01$). Znacznie lepszym czynnikiem przepowiadającym okazał się jednak stan mutacji genu *EGFR*. W grupie 59 chorych z trzema lub czterema cechami uznawanymi za czynnik przepowiadający (np. kobieta rasy azjatyckiej, która nigdy nie paliła, chora na raka gruczołowego) stan mutacji *EGFR* umożliwił wyróżnienie dwóch podgrup chorych: u 38 występowały mutacje uwrażliwiające na działanie leków (RR 76%, PFS 12,9 miesiąca, mediana czasu przeżycia 23,8 miesiąca), zaś u 21 chorych nie wykryto takich mutacji (RR 0%, PFS 1,8 miesiąca, mediana czasu przeżycia 14,8 miesiąca). Co ciekawe, zbiorcza analiza danych pochodzących z siedmiu badań przeprowadzonych w Japonii, podczas których chorych z mutacjami *EGFR* leczono w pierwszej linii gefitynibem, ujawniła, że płeć ani palenie lub niepalenie tytoniu nie wpływały znacząco na PFS ani OR, natomiast występowanie mutacji *EGFR*, niezależnie od płci i stanu palenia tytoniu, najbardziej wiarygodnie pozwalały przewidzieć wynik leczenia gefitynibem.^{14••} Zdaniem autorów wyniki te upoważniają do wykorzystywania oceny stanu mutacji *EGFR* w celu decydowania o metodzie leczenia, nawet u palących tytoń mężczyzn chorych na raka gruczołowego. Więcej szczegółów przedstawiono w meaanalizie poniżej.^{14••}

CECHY LINII KOMÓREK LUDZKIEGO NSCLC Z MUTACJAMI EGFR

Mutacje EGFR wykryto w 13% dużego panelu linii komórkowych NSCLC. Większość z nich występowała u chorych rasy białej, ponieważ 90% z nich oceniano w Stanach Zjednoczonych.¹⁵ Częstość ta była zbliżona do wynoszącej 17% częstości występowania mutacji opisywanych w badaniach klinicznych z udziałem osób rasy białej chorych na NSCLC.^{16,17} Dziewięć linii komórkowych cechowało się wrażliwością na gefitynib, w tym siedem spośród 10 linii z mutacją EGFR.¹⁵ Co ciekawe, wynoszący 70% RR obserwowano również u chorych z mutacjami EGFR leczonych erlotynibem¹⁷ lub gefitynibem.¹⁸

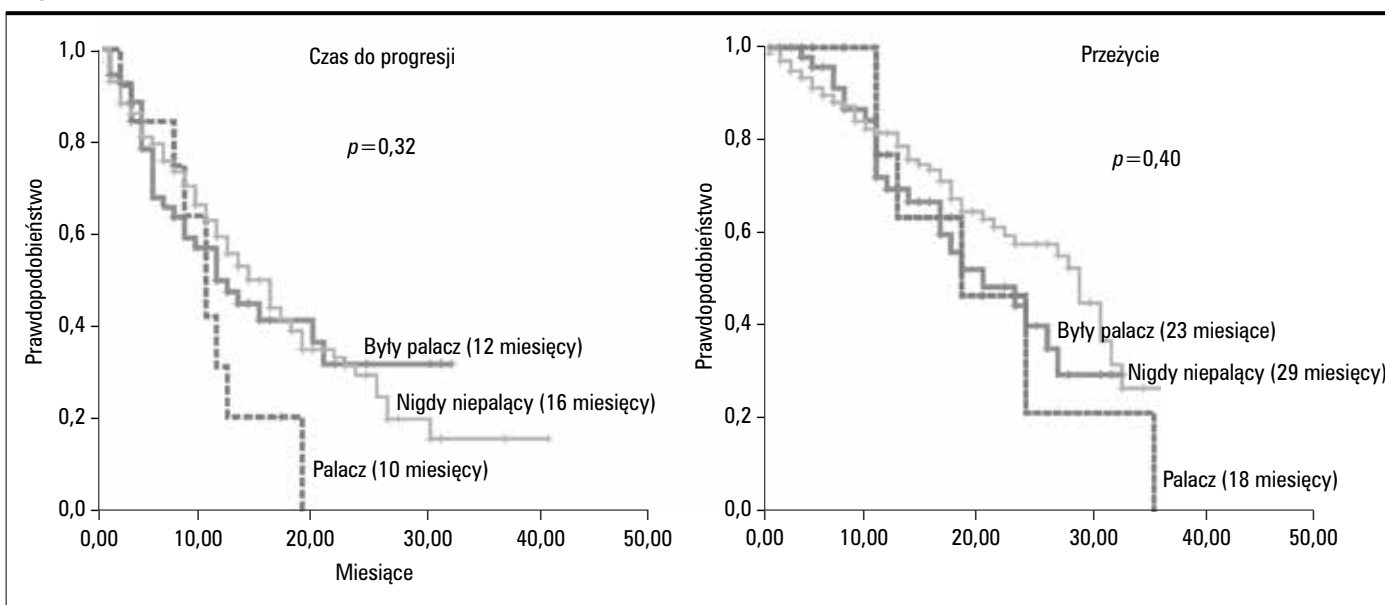
Linie komórkowe PC9 i H3255 charakteryzują się silną wrażliwością na TKI EGFR. Warto zauważyć, że szlak przekazywania sygnałów EGFR stymuluje ekspresję mikroRNA (miR)-21. W linii komórkowej H3255 (pochodzącej od chorego na raka gruczołowego mężczyzny, który nigdy nie palił) z mutacją EGFR i dużą ekspresją miR-21 zahamowanie miR-21 za pomocą antysensownych oligonukleotydów nasilało apoptozę indukowaną TKI EGFR.¹⁹ Linia komórkowa H820 o umiarkowanej wrażliwości jest zmutowaną linią komórkową z mutacją EGFR, niosącą dodatkową mutację w pozycji 790 (T790M).¹⁵ Kategoria opornych linii komórkowych była najliczniejsza, a tworzyły ją dwie linie komórkowe z mutacjami EGFR, jedna z drugorzędową mutacją T790M (linia H1975) i druga (H1650) z delecją homozygotyczną genu homologu fosfatazy i tensyny (PTEN). Zaskakujące, że w komórkach H1650 nie stwierdzono zwiększonego stężenia miR-21.¹⁹ Należy zwrócić uwagę, że test Scorpion Amplification Re-

fractory Mutation System (SARMS) wykazał częstość występowania mutacji T790M w EGFR wynoszącą 55% w linii H1975, ale tylko 7% w linii H820.²¹ Nasuwa się zatem pytanie, czy ilość T790M może wpływać na długość PFS u chorych z niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami EGFR leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR. Pozostałymi opornymi liniami komórkowymi opisanymi w badaniu Gandhi i wsp.¹⁵ były wszystkie linie komórkowe z prawidłowym genem EGFR oraz linie niosące homolog onkogenu wirusowego mięsaka szczurów V-Ki-ras2 (KRAS), homolog B1 onkogenu wirusowego mięsaka mysiego V-raf (BRAF), receptor czynnika wzrostu nabłonka człowieka 2 (HER2), HER4, a także mutacje katalitycznego polipeptydu alfa kinazy 3 fosfoinozytydu (PIK3CA).¹⁵ Okrycia te odzwierciedlają opisane wcześniej wyniki badań klinicznych.¹¹

Rola badań przesiewowych w kierunku mutacji EGFR w wyborze leczenia erlotynibem

Spanish Lung Cancer Group (SLCG) oceniła możliwość przeprowadzenia u chorych na NSCLC badań przesiewowych na dużą skalę w kierunku mutacji EGFR, przeanalizowała też zależność między mutacjami EGFR a wynikami leczenia erlotynibem.¹⁷ Od kwietnia 2005 r. do listopada 2008 r. 2105 chorych na NSCLC ze 129 ośrodków prospektywnie badano przesiewowo w kierunku mutacji EGFR. Analizę przeprowadzono centralnie w Catalan Institute of Oncology. Mediana czasu wymaganego w celu przeprowadzenia tego badania wyniosła 7 dni, licząc od czasu otrzymania próbki przez laboratorium do czasu przekazania wyniku badaczom. Mutacje EGFR wykryto u 350 spo-

RYCINA 1



Wyniki leczenia erlotynibem chorych z mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu w zależności od palenia lub niepalenia tytoniu.

śród 2105 (16,6%). Były one częstsze u kobiet (30%), osób, które nigdy nie paliły tytoniu (37,7%) oraz chorych na raka gruczołowego płuca (17,3%). Obserwowano je jednak również u mężczyzn (8,2%), osób dawniej, a nawet obecnie palących tytoń (odpowiednio 9,5 i 5,8%) oraz chorych na raki wielkokomórkowe (11,5%) (tabela 1 w Rosell i wsp.^{17••}). Erlotinib zastosowano u 217 chorych, w tym u 113 jako leczenie pierwszej linii, a u 104 jako leczenie drugiej lub trzeciej linii. Mutacje del 19 *EGFR* wykryto w 135 nowotworach, zaś mutację L858R w 82. Wśród 164 chorych, u których poszukiwano również mutacji *EGFR* w surowicy, 97 było nosicielami mutacji, w tym 64 nosicielami mutacji del 19, a 33 nosicielami mutacji L858R. Ogólny RR wyniósł 70,6%, w tym całkowitych odpowiedzi (complete response, CR) było 12,2% (tabela 2 w Rosell i wsp.^{17••}). Mutacjom del 19 towarzyszyła lepsza odpowiedź niż mutacjom L858R (iloraz szans [odds ratio, OR] 3,08, $p=0,001$). Korzystniejszą odpowiedź obserwowano też u chorych w wieku 61-70 lat (OR 2,55, $p=0,006$). Mediana czasu PFS wyniosła 14 miesięcy. Czas trwania odpowiedzi u chorych otrzymujących leczenie pierwszej linii był podobny jak wśród otrzymujących leczenie drugiej linii. Mediana czasu OS wyniosła 27 miesięcy. Mediana czasu OS wyniosła 28 miesięcy u chorych otrzymujących leczenie pierwszej linii i 27 miesięcy u chorych otrzymujących leczenie drugiej linii.

Mediana czasu PFS wyniosła 16 miesięcy u kobiet i 9 miesięcy u mężczyzn ($p=0,003$), a czasu OS 29 miesięcy u kobiet i 18 miesięcy u mężczyzn. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w PFS w zależności od stopnia sprawności, wieku, leczenia pierwszej, drugiej lub trzeciej linii lub palenia tytoniu w wywiadzie.^{17••} Na rycinie 1 przedstawiono wartości PFS i przeżycie w zależności od palenia tytoniu w wywiadzie. Analiza wieloczynnikowa wykazała związek między niekorzystnym wynikiem PFS a płcią męską i występowaniem mutacji L858R. W analizie wieloczynnikowej OS niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi okazały się: stopień sprawności 1, płeć męska, występowanie mutacji L858R, przerzuty nowotworu do mózgu oraz utkanie raka gruczołowego oskrzelikowego-pęcherzykowego (tabela 3 w Rosell i wsp.^{17••}).

Spostrzeżenia te przyniosły przełom w leczeniu chorych na NSCLC będących nosicielami swoistych mutacji *EGFR*. Trzeba dodać, że PFS wyniosło po 3 latach 20%. Otwiera to drogę prowadzącą do uzyskania lepszego PFS u pozostałych chorych oraz podjęcia badań cech genetycznych charakterystycznych dla grup chorych wykazujących długotrwałą odpowiedź.

KLINICZNE WYNIKI LECZENIA GEFINITYBEM AZJATÓW CHORYCH NA NSCLC, BĘDĄCYCH NOSICIELAMI MUTACJI *EGFR*

Pojawia się coraz więcej danych dotyczących tego zagadnienia, pochodzących głównie z Japonii. Morita i wsp.^{14••} przeanalizowali wyniki siedmiu opublikowa-

nych prospektywnych badań II fazy oceniających monoterapię gefitynibem u chorych na NSCLC z mutacjami *EGFR*. Opierając się na indywidualnych danych przeprowadzili analizę skojarzoną. W badaniach tych uczestniczyło ogółem 148 chorych, w tym 69% kobiet, 71% osób, które nigdy nie paliły tytoniu i 97% chorych na raka gruczołowego. Odsetek odpowiedzi wyniósł 76,4%, a CR uzyskano u 7%. Mediana czasu PFS wyniosła 9,7 miesiąca, a mediana czasu OS 24,3 miesiąca. W przeciwieństwie do badania SLCG^{17••} u chorych nieotrzymujących wcześniej chemioterapii obserwowano wydłużenie PFS i OS.^{14••} Wartość RR była znamienne większa (79,3 vs 24,6%, $p < 0,001$), a czas PFS znamienne dłuższy (10,7 vs 6 miesięcy, $p < 0,001$) u chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenie gefitynibem niż chemioterapię, nie stwierdzono natomiast różnicy w OS między obiema tymi grupami (27,7 vs 25,7 miesiąca).^{14••} Wyniki skojarzonej analizy podkreślają, że chemioterapia zastosowana w pierwszej linii leczenia może niekorzystnie wpłynąć na rezultaty późniejszego leczenia TKI *EGFR* nosicielei mutacji *EGFR*. W rzeczywistości, w liniach komórkowych NSCLC z mutacjami *EGFR* (PC9) podanie cisplatyny zmniejszało wrażliwość na działanie erlotynibu.^{22••} Takich różnic w PFS nie obserwowano jednak w badaniu SLCG, podczas którego erlotynib stosowano w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia.^{17••} Podobnie jak w tym badaniu, po zgromadzeniu danych w badaniu japońskim nie stwierdzono różnic w PFS w zależności od danych z wywiadu dotyczących palenia tytoniu.^{14••} Natomiast, odmiennie niż w badaniu SLCG, nie stwierdzono różnic w PFS ani OS w zależności od płci.^{14••}

Porównanie gefitynibu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu Azjatów chorych na raka gruczołowego płuca

Podobnie jak w badaniu SLCG przeprowadzonym z udziałem chorych rasy białej,^{17••} wśród chorych pochodzących z Azji Wschodniej przeprowadzono badanie III fazy, podczas którego porównywano skuteczność leczenia pierwszej linii preparatem Iressa (AstraZeneca plc, Londyn, Wielka Brytania, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petah Tikva, Izrael) z zastosowaniem karboplatyny wraz z paklitakselem (Iressa Pan-Asia Study [IPASS]). Siedemdziesiąt dziewięć procent uczestników stanowiły kobiety, a 93,5% nigdy nie paliło tytoniu. Innymi słowy, u większości chorych występowały cztery cechy pozwalające przewidzieć dobrą odpowiedź na gefitynib. Mediana czasu PFS wyniosła 5,7 miesiąca w grupie gefitynibu i 5,8 miesiąca w grupie karboplatyny z paklitakselem.^{18••} Analizę mutacji *EGFR* przeprowadzono u 437 chorych i wykryto ją u 261 (59,7%). Wykazano znamienne zależność między leczeniem a występowaniem mutacji *EGFR* w odniesieniu do PFS ($p < 0,001$). Czas PFS był znamienne dłuższy wśród chorych z mutacjami *EGFR* otrzymujących gefitynib niż w grupie leczzonej karboplatiną i paklitakselem (iloraz zagrożeń progresją 0,48, $p < 0,001$) oraz znamienne krótszy u chorych bez mutacji leczonych

gefitynibem w porównaniu z obserwowanym w grupie leczzonej karboplatiną i paklitakselem (iloraz zagrożeń 2,85, $p < 0,001$). Podobnie, obiektywny RR wyniósł 71,2% dla gefitynibu w porównaniu do 47,3% dla karboplatyny z paklitakselem u chorych z mutacjami ($p < 0,001$) oraz 1,1% (jeden chory) vs 25,3% u chorych bez mutacji ($p = 0,001$).^{18••} Co ciekawe, wartość RR wynosząca 71,2% dla gefitynibu u chorych z mutacjami EGFR oraz z trzema lub więcej cechami przepowiadającymi dobre rokowanie jest zbliżona do wynoszącej 70,6% wartości RR dla erlotynibu, obserwowanej w badaniu SLCG.^{17••}

DYLEMAT: DLACZEGO PRZEŻYCIE CAŁKOWITE NIE ZMIENIA SIĘ MIMO ZNAMIENNYCH RÓŻNIC W ODPOWIEDZI I PRZEŻYCIU BEZ PROGRESJI NOWOTWORU?

Analiza zgromadzonych danych dotyczących NSCLC z mutacjami EGFR^{14••} wykazała, że mimo znamiennej lepszej odpowiedzi i PFS u chorych wstępnie leczonych gefitynibem przeżycie trwało równie długo jak u chorych otrzymujących początkowo chemioterapię (odpowiednio 27,7 i 25,7 miesiąca). W badaniu IPASS^{18••} przeżycie nosicieli mutacji EGFR wyniosło około 23 miesiące zarówno wśród leczonych gefitynibem, jak i wśród otrzymujących chemioterapię (patrz rycina 2b w dodatku do Mok i wsp.^{18••}).

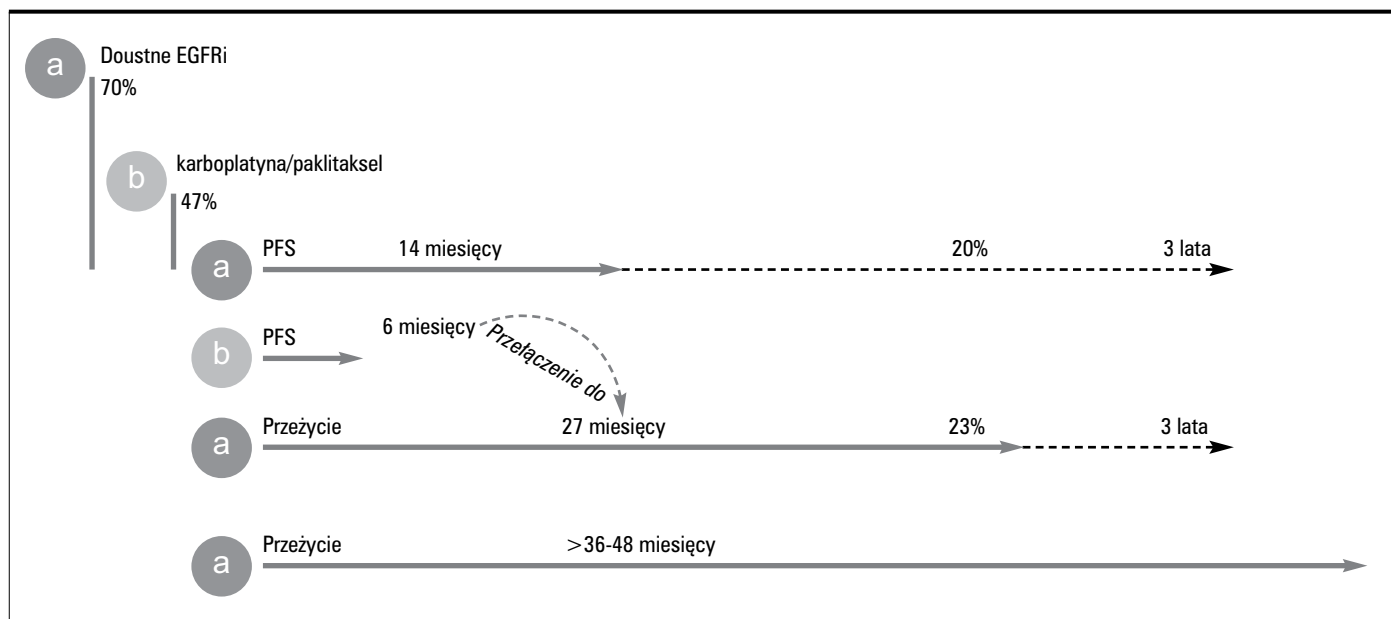
Na rycinie 2 przedstawiono opracowany przez autorów artykułu hipotetyczny model oparty na wynikach badań SLCG^{17••} i IPASS.^{18••} Odsetek odpowiedzi na leczenie erlotynibem i gefitynibem wyniósł co najmniej 70% w porównaniu do 47,3% w grupie karboplatyny i paklitakselu. Przeżycie bez progresji nowotworu po leczeniu gefitynibem i erlotynibem wyniosło odpowiednio 10 i 14 miesięcy, natomiast po leczeniu karboplatiną i paklitakselem pół roku. Natomiast mediany czasu przeżycia były podobne po zastosowaniu chemioterapii i gefitynibu, a po leczeniu erlotynibem mediana ta wyniosła 27 miesięcy. Na podstawie wyników badań przedklinicznych prowadzonych w linii komórkowej z mutacjami EGFR (T790M)²³ autorzy uznali, że w 70% nowotworów z mutacjami EGFR dojdzie do wystąpienia wtórnej mutacji T790M,^{21••} w wyniku której staną się one odporne na gefitynib lub erlotynib, natomiast wrażliwe na chemioterapię, zwłaszcza cisplatiną lub innymi radiomimetykami. Obserwacje kliniczne wskazują, że w NSCLC z mutacjami EGFR mogą występować zaburzenia w genach zaangażowanych w szlaki naprawy DNA, co wykazano w liniach komórkowych NSCLC z mutacjami EGFR.²⁴ Podczas badania przeprowadzonego w Grecji wykazano, że odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na cisplatinie wyniosła w grupie chorych na NSCLC z mutacjami EGFR 62%, a występowanie mutacji EGFR było niezależnym czynnikiem przepowiadającym odpowiedź (Kalikaki i wsp., dane niepublikowane). Autorzy przeprowadzili badanie II fazy oparte na mutacjach EGFR i ekspresji mRNA genu raka

piersi 1 (breast cancer 1, BRCA1), podczas którego chore z mutacjami EGFR otrzymywały erlotynib. Całkowitą odpowiedź uzyskiwano u chorych z mniejszą ekspresją mRNA BRCA1 w porównaniu z jego ekspresją obserwowaną wśród chorych wykazujących odpowiedź częściową.^{25••} Znaczenie drugorzędowej mutacji T790M oraz oporność na gefitynib i erlotynib przedstawili niedawno szczegółowo Nguyen i wsp.^{26••} Seria analiz chorych z mutacjami EGFR leczonych gefitynibem lub erlotynibem ujawniła zwiększoną częstość występowania odpornej mutacji T790M w komórkach nowotworowych znajdujących się w krążeniu.^{27••} Mutację T790M wykryto także w próbkach pobranych przed rozpoczęciem leczenia.²⁸ Posługując się testem SARMS autorzy z Massachusetts General Hospital wykryli mutację T790M w próbkach nowotworu pobranych przed leczeniem u 10 spośród 26 chorych (38%). Występowaniu mutacji T790M towarzyszył uderzająco krótki czas PFS, którego mediana wyniosła 7,7 miesiąca w porównaniu z 16,5 miesiąca wśród chorych bez tej mutacji (iloraz zagrożeń progresją związaną z allelem T790M 11,5, $p < 0,001$).^{27••} Za pomocą SARMS w połączeniu z innymi metodami T790M wykryto w 70% wycinków pobranych drogą biopsji po zakończeniu leczenia oraz w DNA izolowanym z osocza 54% chorych, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie gefitynibem lub erlotynibem i 29% chorych, u których wcześniej stwierdzono stabilizację nowotworu.^{21••}

Rycina 3 przedstawia hipotezę autorów artykułu, zgodnie z którą chorzy na NSCLC z mutacjami EGFR mogą być wrażliwi na działanie chemioterapii opartej na cisplatinie, zwłaszcza jeśli współistnieje T790M. W warunkach idealnych występowanie tej mutacji można potwierdzić w DNA krążącym w surowicy lub osoczu. Należy przeprowadzić dalsze badania pozwalające na ustalenie zależności między występowaniem T790M a zaburzeniami w szlakach naprawy DNA dotyczącymi kompleksów BRCA1/RAP80,^{25••,29} mikrocefalina/BRCA2/Rad51³⁰ lub BRCA1/partner i białko lokalizujące BRCA2 (PALB2)/BRCA2.³¹ Według przedstawionego modelu możliwe, że u chorych z progresją nowotworu dodanie chemioterapii drugiej linii do leczenia erlotynibem lub gefitynibem pozwoliłoby na wydłużenie OS chorych na NSCLC z mutacjami EGFR, zwłaszcza jeśli wykryto u nich również mutację T790M. Z uwagi na różny wpływ stopnia ekspresji BRCA1 na wrażliwość na pochodne związków platyny oraz oporność na taksoidy^{25••} autorzy sądzą, że u chorych z mutacją T790M korzystna może się okazać chemioterapia oparta na cisplatinie z etopozydem lub gemcytabiną albo połączona z inhibitorami polimerazy poli (ADP-rybozy)³² (tabela, ryc. 2 i 3).

Nguyen i wsp.^{26••} szczegółowo przeanalizowali nowe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, uwzględniając znaczenie neratynibu, XL647, BIBW2992³³ i PF-00299804. Trwają badania kliniczne tych leków. Jeśli nawet nie okażą się one skuteczne u chorych z nabytą opornością na działanie gefitynibu lub erlotynibu, nadal mogą ode-

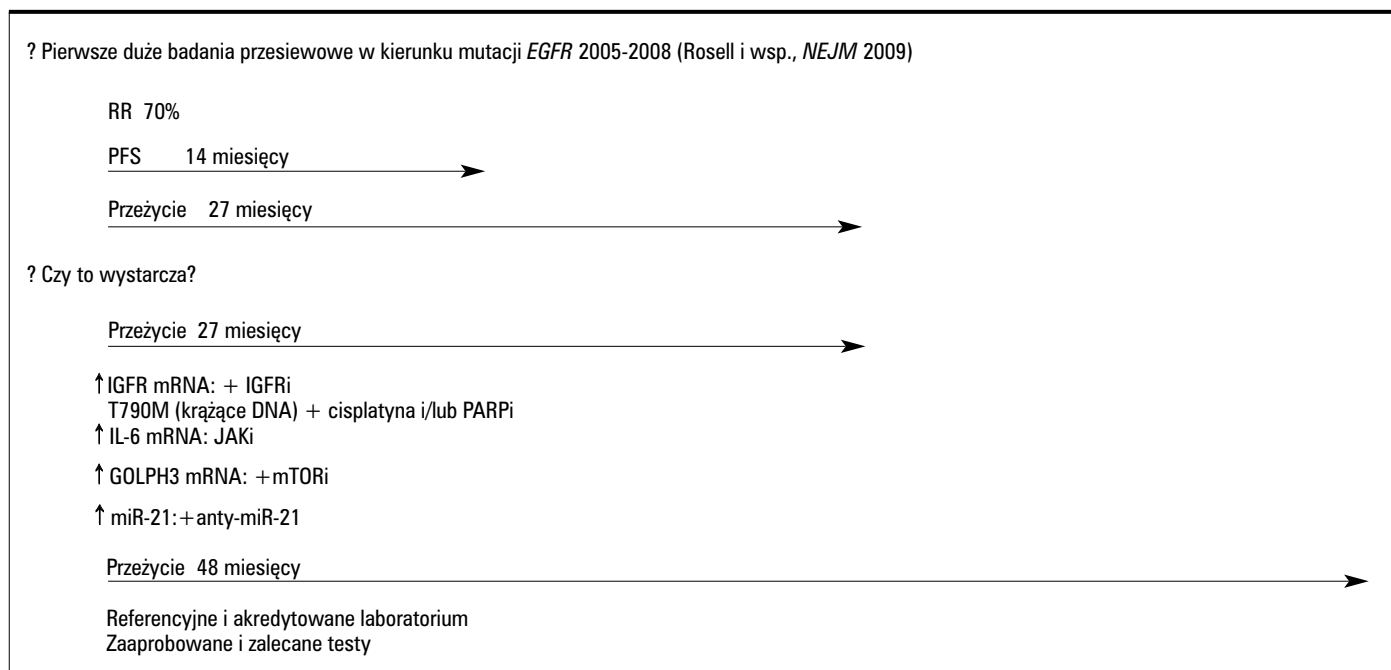
RYCINA 2



Graficzne przedstawienie klinicznych wyników leczenia chorych z mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu uzyskanych w badaniach Rosella i wsp.^{17••} oraz Moka i wsp.^{18••}

Strzałka z linią przerywaną oznacza, że PFS w grupie chemioterapii wynosi 6 miesięcy, przeżycie jest jednak takie samo jak u chorych leczonych początkowo gefitynibem (Mok i wsp.^{18••} ryc. 2b w dodatku). Wśród leczonych erlotynibem częstość PFS i 3-letniego przeżycia wyniosła odpowiednio 20 i 23%.^{17••} Pozioma linia „a” w dolnej części ryciny odzwierciedla potencjalną medianę czasu przeżycia chorych z długotrwałe utrzymującą się odpowiedzią. EGFRi – inhibitory naskórkowego czynnika wzrostu, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu.

RYCINA 3



Wrażliwość chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, IGFRi – inhibitor receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu, IL-6 – interleukina 6, JAKi – inhibitor kinazy Janus, miR – mikroRNA, mTORi – inhibitor celu rapamycyny u ssaków, PARPi – inhibitor polimerazy poli (ADP-rybozy), PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, RR – odsetek odpowiedzi.

TABELA

Modele leczenia oparte na potencjalnych dodatkowych zmianach genetycznych w nowotworach z mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu			
Przeżycie	Dłuższe	Krótsze	Najkrótsze
miR let-7	miR let-7	↓ miR let-7	↓ miR let-7
Dostosowanie cisplatyny	Małe RAP80 i dowolne BRCA1	Małe RAP80 i małe MCPH1/BRCA1/BRCA2	Duże RAP80 i BRCA1
Mutacje <i>EGFR</i>	del 19 i L858R T790M ↑GOLPH3	T790M	Inne zmiany (↑ IGF-1R i ↑ IL-6)
Odpowiedź na lek	Cisplatyna +++ Antymikrotubule – Erlotynib ++ BIBW2992 ++ Erlotynib/cisplatyna ++ Erlotynib/mTORi +++	Cisplatyna, PARPi +++ lub oba Antymikrotubule – Erlotynib + BIBW2992/mTORi +	Cisplatyna – Antymikrotubule +++ Erlotynib + Inhibitor IGF-1R +++ JAKi
Oporność na erlotynib IGF-1R	Klotho	↓ Klotho	↓ Klotho
Oporność na erlotynib IL-6	↓ STAT3 Surwiwina	↑ STAT3 ↑ Surwiwina	↑ STAT3 ↑ Surwiwina

BRCA1/2 – rak piersi 1/2, IGF-1R – receptor 1 insulinopodobnego czynnika wzrostu, IL-6 – interleukina 6, JAKi – inhibitor kinazy Janus, MCPH1 – mikrocefalina 1, miR – mikroRNA, mTOR – cel rapamycyny u ssaków, PARPi – inhibitor polimerazy poli (ADP-rybozy), STAT3 – 3 transduktor sygnału i aktywator transkrypcji.

grać rolę w leczeniu pierwszej linii chorych z klasycznymi mutacjami *EGFR* (del 19 i L858R), którzy dotąd nie otrzymywali inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.^{26••}

Inne mechanizmy odpowiedzialne za stosunkowo krótkotrwałą odpowiedź chorych na NSCLC z mutacjami *EGFR*

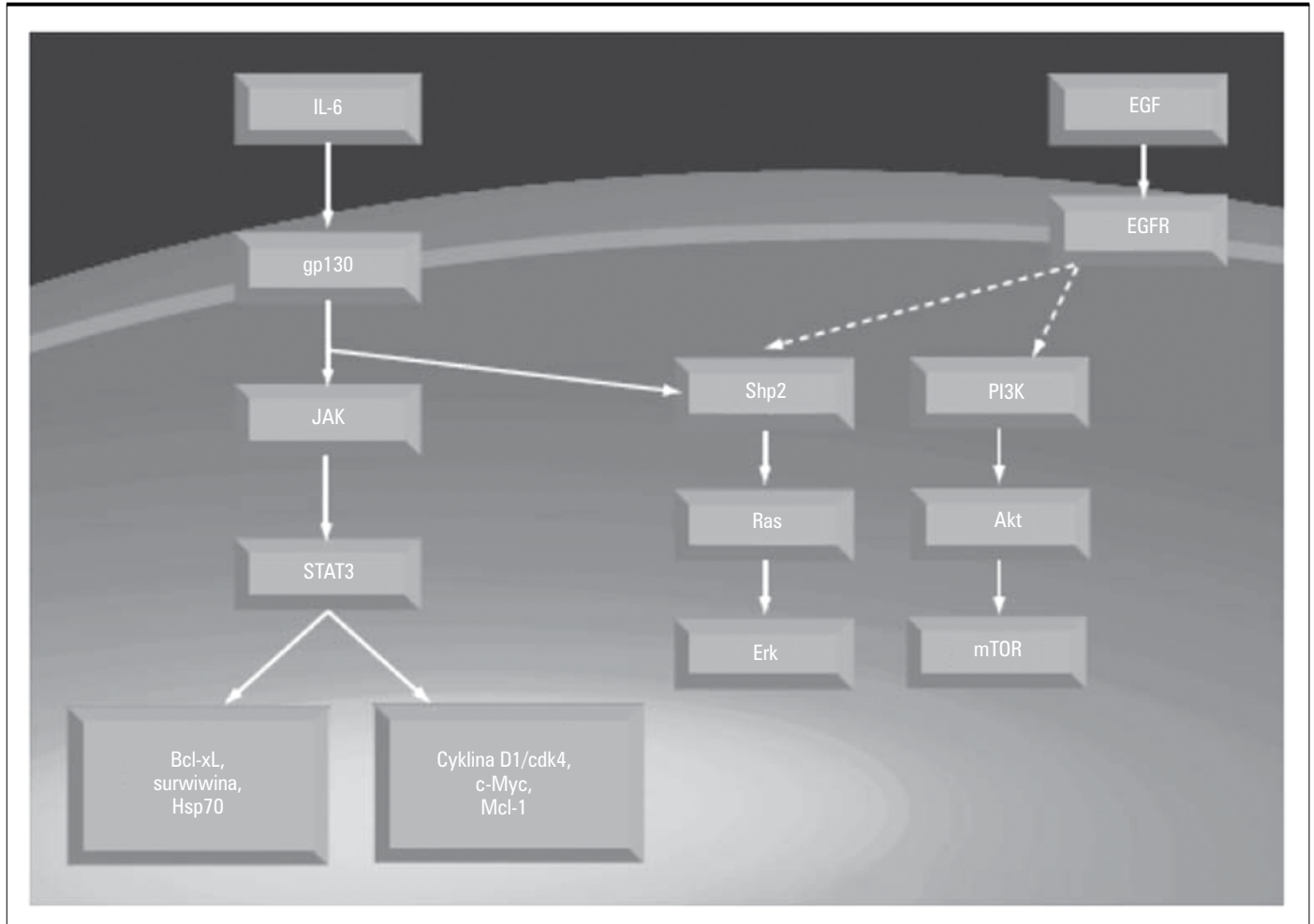
Brakuje wprawdzie pewnych dowodów świadczących o udziale receptora 1 insulinopodobnego czynnika wzrostu (insuline-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) w potencjalnym mechanizmie oporności na gefitynib lub erlotynib, przemawiają za tym jednak modele użyte w badaniach przedklinicznych.³⁴ Podawanie gefitynibu w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-IGF-1R myszom z obcogatunkowymi przeszczepami A431 zapobiegało nawrotom nowotworów, natomiast stosowanie tych leków osobno nie wywierało takiego wpływu.³⁴ Na rycinie 3 autorzy przedstawili hipotezę, zgodnie z którą w grupie chorych z nadmierną ekspresją IGF-1R przez nowotwór czas PFS można byłoby wydłużyć, dodając inhibitor IGF-1R do leczenia gefitynibem lub erlotynibem. Stwierdzono, że *Klotho* jest genem hamującym insulinę i IGF-1R, a jego niewielką ekspresję wykazano w przebiegu kilku nowotworów, m.in. w raku piersi.³⁵ Innym wyjaśnieniem braku odpowiedzi lub uzyskiwania krótkotrwałej odpowiedzi może być aktywacja AKT i STAT3 przez produkt zmutowanego genu *EGFR*.² U 50% chorych na raka gruczołowego płuca obserwuje się zwiększone wytwarzanie interleukiny 6 (IL-6),³⁶ stymulującej szlak przemian glikoproteina 130/kinaza Janus (JAK)/STAT3 (ryc. 4) (przegląd Rosella i wsp.³⁷). Gao i wsp.³⁶ wykazali, że zahamowanie JAK, lecz nie EGFR, hamuje fosorylację STAT3 i przyczynia się do zatrzymania wzrostu

w liniach komórkowych ludzkiego raka gruczołowego płuca z mutacją *EGFR*. Inhibitor JAK silnie hamował komórkową proliferację pSTAT3 w H118, H1650 i H1975, nie wpływał natomiast na wzrost komórek linii H3255. Zatem stężenie pSTAT3 może zastępować ekspresję IL-6 u chorych na raka gruczołowego płuca z mutacjami *EGFR*, a podanie inhibitorów JAK może się stać opcją terapeutyczną, wymaga zatem oceny w dalszych badaniach (ryc. 3).

Udowodniono, że erlotynib indukuje heterodimeryzację EGFR/IGF-1R oraz pobudza IGF-1R i dalsze szlaki sygnałowe, w tym PI3K/AKT, kinazy aktywowanej mitogenem, co w komórkach z nadmierną ekspresją IGF-1R prowadzi do indukowanego inhibitorem celu rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR) zwiększenia stężeń EGFR i surwiwiny.³⁸ Potwierdza to słuszność poglądu, że połączenie erlotynibu z inhibitorami IGF-1R lub mTOR może w znacznej części chorych na NSCLC z mutacjami *EGFR* dodatkowo poprawić wyniki leczenia w porównaniu z uzyskiwanymi po zastosowaniu wyłącznie erlotynibu.^{17••} Niedawno wykazano, że u 56% chorych na raka płuca następuje powielenie białka aparatu Golgiego, GOLPH3, silnego onkogenu regulującego szlak mTOR i pozwalającego przewidzieć odpowiedź na rapamycynę.³⁹ Zwiększona ekspresja GOLPH3 może się zatem stać markerem przepowiadającym odpowiedź na leczenie pierwszej linii erlotynibem lub gefitynibem w połączeniu z inhibitorami mTOR, zastosowane u chorych na NSCLC z mutacjami *EGFR* (tabela, ryc. 3).

Pewną rolę może też odgrywać zwiększona ekspresja miR-21 obserwowana w linii H3255 komórek NSCLC z mutacjami *EGFR*. Leczenie wstępne inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w połączeniu z anti-miR-21 może

RYCINA 4



Możliwe oddziaływania między receptorem naskórkowego czynnika wzrostu a interleukiną 6.

EGF – naskórkowy czynnik wzrostu, EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, gp130 – glikoproteina 130, IL-6 – interleukina 6, JAK – kinaza Janus, mTOR – cel rapamycyny u ssaków, PI3K – kinaza 3 fosfoinozytydu, STAT3 – 3 transduktor sygnału i aktywator transkrypcji. Przedruk za zgodą z Rosell i wsp.³⁷

poprawić wyniki uzyskiwane u chorych z mutacjami *EGFR* i zwiększonym stężeniem miR-21, którzy nigdy nie palili tytoniu¹⁹ (ryc. 3). Ponadto miR-21 może być markerem oporności na chemioterapię,⁴⁰ który powinien stać się przedmiotem dalszych badań u chorych z mutacją *EGFR* w surowicy, zwłaszcza że jest możliwa ilościowa ocena stężenia miRNA w surowicy.⁴¹

JAKOŚĆ PRÓBEK TKANKI NOWOTWORU, BADANIE HISTOPATOLOGICZNE I CZUŁOŚĆ RÓŻNYCH METOD OCENY MUTACJI *EGFR*

We wcześniejszych badaniach⁴²⁻⁴⁵ mutacje *EGFR* wykrywano często metodą bezpośredniego sekwencjonowania. Ponieważ jednak pozwala ona rozpoznać jedynie mutanty występujące w ponad 30% całkowitego materiału genetycznego, na ogół nie jest przydatna w wykry-

waniu mutacji *EGFR* w płynach ustrojowych, w których występuje zaledwie niewielka frakcja *EGFR* z mutacjami. Niemniej jednak z uwagi na kliniczne znaczenie rozpoznawania mutacji *EGFR* w doborze leczenia chorych na NSCLC,^{17••,18••} nie można z góry zakładać nieprzydatności materiału pobranego do badania cytologicznego. Obecnie każdy materiał komórkowy zawierający co najmniej 25% komórek nowotworowych należy uznać za właściwy do badania w kierunku mutacji *EGFR* metodą bezpośredniego sekwencjonowania.⁴⁶ Najwięcej materiału do badania cytologicznego zawiera płyn pobrany z jamy opłucnej. Bezwzględna zawartość komórek nowotworowych w wycinku tkanki odgrywa mniejszą rolę niż jednorodność przekrojów danego wycinka. Podzielenie go na 10 części grubości 5 μm powinno zapewnić odpowiednią ilość DNA z ognisk nowotworu wielkości już od 2 mm² zawierających zaledwie 40 komórek nowotworowych.⁴⁶ Molina-Vila i wsp.⁴⁷ opracowali metodę po-

zwalającą na wykrycie delecji 19, mutacji L858R i T790M w próbkach zawierających zaledwie 8 komórek nowotworowych (w 10 µl buforu), co odpowiada około 5 pg DNA na mikrolitr nieoczyszczonego ekstraktu. Metoda ta oparta jest na mikronacianiu komórek nowotworowych bezpośrednio w buforze do PCR, co pozwala na powielenie i określenie występowania mutacji EGFR na podstawie analizy długości fluorescencyjnie znakowanych produktów (del 19) lub testu TaqMan (L858R i T790M).⁴⁷ Oprócz bezpośredniego sekwencjonowania mutacje EGFR można wykryć za pomocą analizy często występujących fragmentów wśród produktów powielania za pomocą PCR (del 19), PCR w czasie rzeczywistym (L858R)^{14••,17••,47} lub metodą PNA-LNA PCR (peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp).^{14••,17••,48} W poszukiwaniu mutacji EGFR wykorzystuje się także SARMS^{18••,21••,27••} oraz zestaw do wykrywania mutacji DxS EGFR29.^{18••}

PODSUMOWANIE

Swoiste dla NSCLC mutacje EGFR są pierwszym punktem uchwytu dla wybiórczego leczenia chorych na ten nowotwór. Odgrywają one rolę zbliżoną do roli Bcr-Abl w przewlekłej białaczce szpikowej. Odpowiedzi kliniczne obserwowane przez autorów tego artykułu w prospektywnym badaniu nad erlotynibem^{17••} stały się

nowym kamieniem milowym w leczeniu chorych na raka płuca, łączna wartość RR wyniosła 70% (w tym 12% odpowiedzi całkowitych), mediana czasu PFS 14 miesięcy (a nawet więcej u kobiet i u chorych z del 19), w ciągu 3 lat progresja nowotworu nie nastąpiła u 20% chorych, a mediana czasu przeżycia wyniosła 27 miesięcy. Są to niespotykane dotąd wyniki leczenia chorych na raka płuca. Niemniej jednak nie powodują one wyleczenia i konieczne jest ciągle stosowanie erlotynibu lub gefitynibu. Możliwe, że genetyczne zdefiniowanie kilku podklas mutacji EGFR pomoże uzyskać lepsze wyniki leczenia dzięki skojarzeniu erlotynibu lub gefitynibu z innymi lekami o ukierunkowanym działaniu, np. IGF-1R, inhibitorami mTOR lub oboma tymi lekami. Możliwość seryjnego monitorowania mutacji EGFR w DNA znajdującym się w układzie krążenia pozwala na ustalenie definicji odpowiedzi molekularnej. Nadzorowanie występowania wtórnych mutacji T790M we krwi umożliwi przeprowadzenie pilotażowych badań z użyciem cisplatyny lub inhibitorami PARP.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z Current Opinion in Oncology, March 2010; 22 (2): 112-120, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Gazdar AF. Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:1018–1020.

2 Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate antiapoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163–1167.

3 Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394–1400.

4 Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, et al. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:352–366.

5 Bai H, Mao L, Wang HS, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2653–2659.

6 Tam IY, Leung EL, Tin VP, et al. Double EGFR mutants containing rare EGFR mutant types show reduced *in vitro* response to gefitinib compared with common activating missense mutations. *Mol Cancer Ther* 2009;8:2142–2151.

7 Chitale D, Gong Y, Taylor BS, et al. An integrated genomic analysis of lung cancer reveals loss of DUSP4 in EGFR-mutant tumors. *Oncogene* 2009;28:2773–2783.

8 Schmid K, Oehl N, Wrba F, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corre-

sponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2009;15:4554–4560.

9 Costa DB, Nguyen KS, Cho BC, et al. Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2008;14:7060–7067.

10 Ichihara E, Ohashi K, Takigawa N, et al. Effects of vandetanib on lung adenocarcinoma cells harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation *in vivo*. *Cancer Res* 2009; 69: 5091–5098.

11 Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15:5267–5273.

•• Łączna analiza danych dotyczących mutacji EGFR wśród chorych rasy białej leczonych gefitynibem lub erlotynibem wykazała odsetek odpowiedzi wynoszący 67%, medianę czasu PFS 11,8 miesiąca i medianę czasu przeżycia 23,9 miesiąca.

12 Sequist IV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442–2449.

13 Riely GJ, Pao W, Pham D, et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:839–844.

14 Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15:4493–4498.

•• Łączna analiza danych dotyczących mutacji EGFR wśród Japończyków leczonych gefitynibem wykazała odsetek odpowiedzi wynoszący 66,4%, medianę czasu PFS 9,7 miesiąca i medianę czasu przeżycia 24,3 miesiąca. Odpowiedź była znamienne częstsza a czas PFS dłuższy u chorych otrzymujących w pierwszej linii leczenia gefitynib niż chemioterapię.

15 Gandhi J, Zhang J, Xie Y, et al. Alterations in genes of the EGFR signaling pathway and their relationship to EGFR tyrosine kinase inhibitor sensitivity in lung cancer cell lines. *PLoS ONE* 2009;4:e4576.

16 Mounawar M, Mukeria A, Le Calvez F, et al. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14arf expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. *Cancer Res* 2007;67:5667–5672.

17 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958–967.

•• Chorych, u których podczas badań przesiewowych wykryto mutacje EGFR, leczono erlotynibem. Odpowiedź uzyskano u 70,6% chorych, czas PFS wyniósł 14 miesięcy, a mediana czasu przeżycia 27 miesięcy. Udo- wodniono wykonalność badań przesiewowych w kierunku mutacji EGFR.

18 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.

•• Retrospektywna analiza mutacji EGFR wykazała, że odsetek odpowiedzi na leczenie gefitynibem wyniósł 71,2% w porównaniu z 47,3% wśród chorych leczonych karboplatiną z paklitakselem. Czas PFS był znamienne dłuższy u chorych leczonych gefitynibem.

- 19 Seike M, Goto A, Okano T, et al. MiR-21 is an EGFR-regulated antiapoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:12085–12090.
- 20 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007;133:647–658.
- 21 Kuang Y, Rogers A, Yeap BY, et al. Noninvasive detection of EGFR T790M in gefitinib or erlotinib resistant nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2630–2636.
- Mutacja T790M występuje w krążącym DNA ponad 50% chorych z mutacjami EGFR w chwili progresji klinicznej składającej do leczenia gefitynibem lub erlotynibem.
- 22 Chin TM, Quinlan MP, Singh A, et al. Reduced erlotinib sensitivity of epidermal growth factor receptor-mutant nonsmall cell lung cancer following cisplatin exposure: a cell culture model of second-line erlotinib treatment. *Clin Cancer Res* 2008;14:6867–6876.
- Linie komórkowe z mutacjami EGFR poddane działaniu cisplatinu stają się odporne na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR.
- 23 Das AK, Sato M, Story MD, et al. Nonsmall-cell lung cancers with kinase domain mutations in the epidermal growth factor receptor are sensitive to ionizing radiation. *Cancer Res* 2006;66:9601–9608.
- 24 Das AK, Chen BP, Story MD, et al. Somatic mutations in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor (EGFR) abrogate EGFR-mediated radio-protection in nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer Res* 2007;67:5267–5274.
- 25 Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez JJ, et al. Customized treatment in nonsmallcell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression. *PLoS ONE* 2009;4:e5133.
- Badanie II fazy oceniające wyniki leczenia erlotynibem lub chemioterapii na podstawie występowania mutacji EGFR oraz stężeń mRNA dla BRCA1 i RAS80 u chorych na raka płuca o utkaniu innym niż rak płaskonabłonkowy.
- 26 Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in nonsmall-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer* 2009;10:281–289.
- Obszerny przegląd poświęcony rakowi płuca z mutacjami EGFR, w tym postępowaniu u chorych z mutacjami T790M.
- 27 Maheswaran S, Sequist IV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359:366–377.
- Zwrócono uwagę na występowanie mutacji EGFR w znajdujących się w krążeniu komórkach raka płuca oraz mutacji T790M w materiale pobranym drogą biopsji u znacznego odsetka chorych.
- 28 Inukai M, Toyooka S, Ito S, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in nonsmall cell lung cancer. *Cancer Res* 2006;66:7854–7858.
- 29 Wang B, Matsuoka S, Ballif BA, et al. Abraxas and RAP80 form a BRCA1 protein complex required for the DNA damage response. *Science* 2007;316:1194–1198.
- 30 Wu X, Mondal G, Wang X, et al. Microcephalin regulates BRCA2 and Rad51-associated DNA double-strand break repair. *Cancer Res* 2009;69:5531–5536.
- 31 Livingston DM. Cancer. Complicated supercomplexes. *Science* 2009;324:602–603.
- 32 Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly (ADP-Ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123–134.
- 33 Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008;27:4702–4711.
- 34 Guix M, Faber AC, Wang SE, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins. *J Clin Invest* 2008;118:2609–2619.
- 35 Wolf I, Levanon-Cohen S, Bose S, et al. Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene* 2008;27:7094–7105.
- 36 Gao SP, Mark KG, Leslie K, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2007;117:3846–3856.
- 37 Rosell R, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Taron M. IL-6/gp130/STAT3 signaling axis in cancer and the presence of in-frame gp130 somatic deletions in inflammatory hepatocellular tumors. *Future Oncol* 2009;5:305–308.
- 38 Morgillo F, Woo JK, Kim ES, et al. Heterodimerization of insulin-like growth factor receptor/epidermal growth factor receptor and induction of survivin expression counteract the antitumor action of erlotinib. *Cancer Res* 2006;66:10100–10111.
- 39 Scott KL, Kabbarah O, Liang MC, et al. GOLPH3 modulates mTOR signalling and rapamycin sensitivity in cancer. *Nature* 2009;459:1085–1090.
- 40 Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008;299:425–436.
- 41 Cortez MA, Calin GA. MicroRNA identification in plasma and serum: a new tool to diagnose and monitor diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:703–711.
- 42 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of nonsmall-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–2139.
- 43 Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497–1500.
- 44 Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGFR gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306–13311.
- 45 Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2005;11:5878–5885.
- 46 Smouse JH, Cibas ES, Janne PA, et al. EGFR mutations are detected comparably in cytologic and surgical pathology specimens of nonsmall cell lung cancer. *Cancer Cytopathol* 2009;117:67–72.
- 47 Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Reguart N, et al. A sensitive method for detecting EGFR mutations in nonsmall cell lung cancer samples with few tumor cells. *J Thorac Oncol* 2008;3:1224–1235.
- 48 Miyazawa H, Tanaka T, Nagai Y, et al. Peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection test for gefitinib-refractory T790M epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Sci* 2008;99:595–600.