



Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca erlotynibem i gefitynibem

Vince D. Cataldo, MD, Don L. Gibbons, MD, PhD, Román Pérez-Soler, MD,
Alfonso Quintás-Cardama, MD

N Engl J Med 2011, 364: 947-955.

Niniejszy artykuł rozpoczyna opis przypadku, zawierający zalecenia terapeutyczne, omówienie problemu klinicznego oraz zalet wybranego sposobu postępowania. Przedstawiono też wyniki najważniejszych badań, zastosowanie rekomendowanej metody postępowania w praktyce klinicznej oraz jej potencjalne działania niepożądane. Omówiono opracowane dotychczas zasady postępowania. Artykuł kończy się zaleceniami autora.

U 64-letniej kobiety, która nigdy nie paliła tytoniu, rozpoznano raka gruczołowego płuca w I stopniu zaawansowania klinicznego. Chorą operowano – w trakcie zabiegu usunięto górny płat prawego płuca. Po roku stwierdzono przerzuty w kościach i wątrobie. Rozpoczęto chemioterapię z użyciem karboplatyny, paklitakselu i bewacyzumabu, ale po 6 tygodniach leczenia stwierdzono progresję przerzutów kostnych. W tej sytuacji klinicznej zalecono włączenie erlotynibu.

PROBLEM KLINICZNY

Rak płuca jest wiodącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie. W Stanach Zjednoczonych w 2010 r. spodziewano się 157 300 zgonów z tego powodu.¹ Około 85-90% wszystkich raków płuca stanowi rak niedrobnokomórkowy (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Zaawansowanego NSCLC uznaje się obecnie za chorobę nieuleczalną, a zastosowanie standardowej chemioterapii tylko nieznacznie poprawia przeżycie całkowite, kosztem ryzyka poważnych działań niepożądanych i umieralności związanej z leczeniem. Ponadto tylko u niespełna 30% chorych na NSCLC z przerzutami obserwowana jest obiektywna odpowiedź terapeutyczna na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, najczęściej wykorzystywaną w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Nawet po dołączeniu do standardowej chemioterapii nowych leków, takich jak bewacyzumab, mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na NSCLC z przerzutami wynosi około roku,^{2,3} a odsetek pięcioletnich przeżyć od ustalenia rozpoznania wynosi jedynie 3,5%.⁴

Dr Cataldo,

Louisiana State University
Health Sciences Center
i Hematology-Oncology Clinic,
Baton Rouge, LA,
Stany Zjednoczone.

Dr Gibbons,

University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center,
Houston, TX,
Stany Zjednoczone.

Dr Pérez-Soler,

Montefiore Medical Center,
Albert Einstein College of Medicine,
Bronx, NY,
Stany Zjednoczone.

Dr Quintás-Cardama,

University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center,
Houston, TX,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Dr Cataldo,
Department of Hematology
and Oncology,
Louisiana State University Health
Sciences Center,
5825 Airline Hwy.,
Baton Rouge, LA 70805, USA;
e-mail: vincelsu@aol.com

PATOFIZJOLOGIA I SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

Niekorzystne wyniki leczenia chorych na NSCLC, uzyskiwane w dotychczasowych badaniach, stanowiły przesłankę do poszukiwania nowych metod terapeutycznych. U ponad połowy chorych w przebiegu NSCLC dochodzi do aktywowania szlaku przekazywania sygnałów związanego z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), zlokalizowanym na powierzchni komórek. Aktywacja jest następstwem nadekspresji białek, zwiększenia liczby kopii genów oraz mutacji w ich zakresie.^{5,6} Rodzina receptora ERBB składa się z czterech receptorów kinazy tyrozynowej: EGFR (zwanego również ERBB1 lub HER1), ERBB2 (zwanego również HER2/neu), ERBB3 (zwanego również HER3) oraz ERBB4 (zwanego również HER4). Wszystkie wymienione, z wyjątkiem HER3, wykazują aktywność kinazy tyrozynowej.

Wiązanie czynników wzrostu, takich jak naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor, EGF) i podobne, jak np. transformujący czynnik wzrostu α oraz epiregulina, wzbudzają dimeryzację receptora, w wyniku której dochodzi do fosforylacji reszt tyrozynowych w domenie kinazy.⁷⁻¹⁰ Owe fosfotyrozyny rekrutują białka partnerskie, które zapoczątkowują wewnątrzkomórkową kaskadę przekazywania sygnałów, głównie przez szlaki przemian kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (mitogen-activated protein kinase, MAPK) oraz kinazę fosfatydyloinozytolu 3 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K). Szlaki te uczestniczą w stymulowaniu rozplemu komórek, hamowaniu mechanizmów apoptozy, aktywowaniu angiogenezy oraz powstawaniu przerzutów (ryc. 1).^{7,8,11}

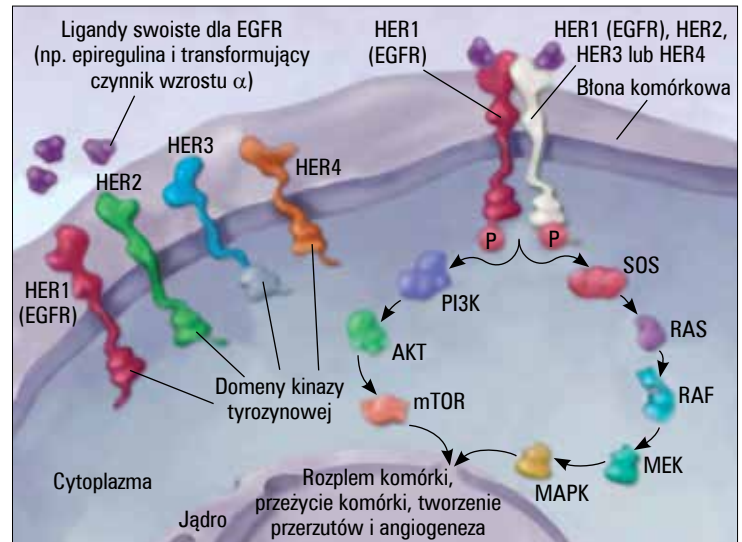
Erlotynib i gefitynib są odwracalnymi, wysoce swoistymi drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej, hamującymi kompetytywne przyłączenie się trójfosforanu adenozyny do jego miejsca wiązania w domenie kinazy tyrozynowej EGFR. Powoduje to hamowanie autofosforylacji i dalszego przekazywania sygnałów (ryc. 2).¹² Erlotynib i gefitynib wydają się skuteczne zwłaszcza u chorych na nowotwory z mutacjami genowymi aktywującymi EGFR. Przeżycie komórek tych nowotworów jest warunkowane aktywacją szlaku przemian EGFR.¹³

DANE KLINICZNE

Erlotynib i gefitynib oceniano w wielu badaniach klinicznych. Celem każdego z nich było ustalenie optymalnego wykorzystania leków w praktyce klinicznej. (Wyczerpujące omówienie najważniejszych badań klinicznych przedstawiono w załączniku, dostępnym wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org).

W dwóch prowadzonych równolegle badaniach III fazy erlotynib i gefitynib porównano z placebo u cho-

RYCINA 1

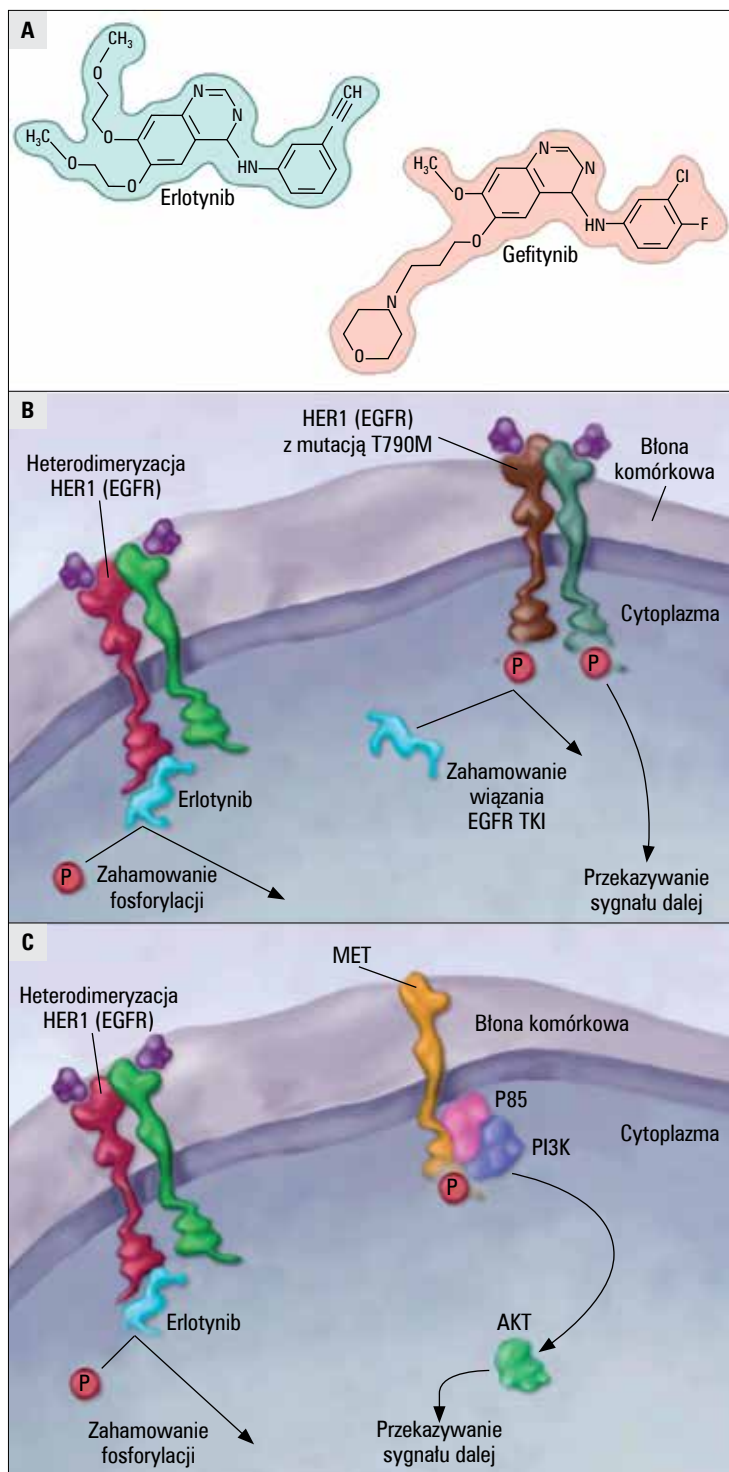


Szlak przekazywania sygnałów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Po stronie lewej przedstawiono czterech członków rodziny receptorów ERBB (lub HER). U wszystkich w cytoplazmatycznej części receptora występują domeny kinazy tyrozynowej. Domena kinazy tyrozynowej HER3 nie wykazuje jednak aktywności katalitycznej. Po stronie prawej przedstawiono wiązanie ligandów do receptorów rodziny HER, które zapoczątkowuje zarówno homodimeryzację, jak i heterodimeryzację receptorów. Dimeryzacja powoduje fosforylację reszt tyrozynowych domeny kinazy EGFR. Uaktywniony receptor może następnie ulegać fosforylacji drogą wielu wewnątrzkomórkowych kaskad przekazywania sygnału, np. szlakami RAS-RAF-MEK-ERK lub PI3K-AKT, co stymuluje rozplem komórek, angiogenezę i powstawanie przerzutów. Powielenie EGFR nie wymaga dimeryzacji indukowanej przez ligand. mTOR – cel rapamycyny u ssaków, P – fosforylacja, SOS – białko sos.

rych na zaawansowanego NSCLC po niepowodzeniu standardowej chemioterapii. W badaniu National Cancer Institute przeprowadzonym przez Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) (BR.21) (ClinicalTrials.gov nr NCT00036647) uczestniczyło 731 chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej erlotynib (w dawce 150 mg/24 h) lub do grupy placebo. U wszystkich chorych, których stopień sprawności oceniony według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wyniósł od 0 do 3 (tabela), chemioterapia pierwszej i drugiej linii okazała się nieskuteczna.¹⁴ Erlotynib w porównaniu do placebo spowodował znamienne poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego (6,7 vs 4,7 miesiąca, $p=0,001$), czasu przeżycia bez progresji nowotworu (2,2 vs 1,8 miesiąca, $p < 0,001$) oraz poprawę parametrów jakości życia.

Badanie Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer (ISEL) (NCT00242801) zaprojektowano w celu oceny skuteczności gefitynibu (w dawce 250 mg/24 h) w porównaniu do placebo w aspekcie przeżycia całkowitego chorych otrzymujących wcześniej standardową chemioterapię.¹⁵ Gefitynib wykazał przewagę nad placebo w zakresie

RYCINA 2



Mechanizmy działania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

W części A przedstawiono budowę chemiczną dwóch inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, erlotynibu i gefitynibu. W części B przedstawiono wewnątrzkomórkowe wiązanie erlotynibu (podobne do wiązania gefitynibu) do miejsca wiązania ATP w domenie EGFR, które hamuje aktywność katalityczną kinazy, przerywając tym samym dalsze przekazywanie sygnału odpowiadającego za rozplem komórek. Mutację T790M, jeden z mechanizmów oporności na zahamowanie kinazy tyrozynowej EGFR, wykryto u około 50% chorych z progresją nowotworu po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. T790M stwarza przeszkodę w wiązaniu inhibitora kinazy tyrozynowej i sprzyja konstytutywnej aktywacji zmutowanej kinazy EGFR. Następuje zatem dalsze przekazywanie sygnału, mimo leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej. W części C przedstawiono inny mechanizm oporności na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, która powstaje drogą powielenia onkogenu *MET*. Mimo skuteczności hamowania kinazy tyrozynowej EGFR następuje przekazywanie sygnału szlakiem PI3K-AKT za pośrednictwem *MET*, niezależnie od EGFR.

mediany czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (3,0 vs 2,6 miesiąca, $p < 0,001$). Nie obserwowano natomiast znamiennych różnic w przeżyciu całkowitym.

W przeprowadzonym następnie badaniu oceniającym równoważność skuteczności postępowania gefitynib porównywanego z docetakselem w ramach drugiej linii leczenia chorych na NSCLC. Podczas badania Iressa NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere (INTEREST) (NCT00076388) 1433 chorych, leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem chemioterapii opartym na pochodnych platyny, przydzielono losowo do grupy otrzymującej gefitynib lub do grupy docetakselu. Leczenie gefitynibem przyniosło nie gorsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z monoterapią docetakselem (mediana odpowiednio 7,6 vs 8,0 miesiąca), a iloraz zagrożeń zgonem wyniósł 1,02 (96% przedział ufności [PU] 0,91-1,15).¹⁶

Analiza podgrup uczestników wstępnych badań klinicznych ujawniła, że wśród chorych wykazujących pewne cechy kliniczne i histopatologiczne (zwłaszcza kobiet pochodzących z Azji Wschodniej, chorych niepalących tytoniu, a także chorych na raka gruczołowego), leczenie erlotynibem lub gefitynibem pozwalało na uzyskanie większych odsetków przeżycia całkowitego.^{14,15,17} Ponadto występowanie swoistych mutacji genu *EGFR*, prowadzących do wewnętrznej aktywacji receptora, okazało się istotnie związane z lepszą odpowiedzią terapeutyczną.¹⁸⁻²⁰ Spostrzeżenia te skłoniły do zaprojektowania badań klinicznych, skupiających się na wykorzystaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w pierwszej linii leczenia w wybranych podgrupach chorych na NSCLC, w których można przewidywać korzystną odpowiedź terapeutyczną.

TABELA

Stopnie sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group	
Stopień	Opis
0	Chory w pełni aktywny, zdolny do wykonywania bez ograniczeń wszystkich czynności, które wykonywał przed zachorowaniem
1	Ograniczenie forsownych wysiłków fizycznych, ale chory nie jest unieruchomiony i może podejmować czynności niewymagające wysiłku lub wykonywane w pozycji siedzącej (np. lekkie prace domowe lub biurowe)
2	Chory nie jest unieruchomiony i jest zdolny do samoobsługi, nie może jednak podejmować żadnej pracy, poza łóżkiem spędza ponad 50% czasu nieprzeznaczonego na sen
3	Chory zdolny do samoobsługi w ograniczonym stopniu, spędza w łóżku lub fotelu ponad 50% czasu nieprzeznaczonego na sen
4	Chory niezdolny do samoobsługi, całkowicie unieruchomiony w łóżku lub fotelu
5	Zgon

Podczas Iressa Pan-Asia Study (IPASS) (NCT00322452), badania III fazy przeprowadzonego w Azji, chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca poddanych wcześniej chemioterapii, którzy nigdy nie palili tytoniu lub palili go przez krótki czas i zaprzestali, przydzielono losowo do grupy leczonej gefitynibem lub do grupy otrzymującej chemioterapię złożoną z karboplatyny i paklitakselu.²¹ Po roku odsetek przeżyć bez progresji nowotworu był znamienne większy w grupie gefitynibu (24,9 vs 6,7%), a iloraz zagrożeń progresją lub zgonem wyniósł 0,74 (95% PU 0,65-0,85, $p < 0,001$). Choć przeżycie całkowite było w obu grupach zbliżone, wśród chorych leczonych gefitynibem sugerowano poprawę jakości życia.

W dwóch randomizowanych badaniach przeprowadzonych w Japonii z udziałem 230 i 177 chorych porównano gefitynib z dwoma schematami chemioterapii złożonej z pochodnych platyny i taksoidu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC będących nosicielami aktywowanych mutacji genu *EGFR*. Leczenie gefitynibem powodowało znamienne poprawę mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do chemioterapii złożonej karboplatyny i paklitakselu (10,8 vs 5,4 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,30, 95% PU 0,22-0,41, $p < 0,001$).²² Znamienne poprawę przeżycia wolnego od progresji odnotowano również w porównaniu do leczenia cisplatyną i docetaksem (mediana 9,2 vs 6,3 miesiąca, iloraz zagrożeń 0,49, 95% PU 0,34-0,71, $p < 0,001$).²³

ZASTOSOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Erlotynib został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) w listopadzie 2004 r., a przez European Medicines Agency w czerwcu 2005 r. do wykorzystania w drugiej i trzeciej linii leczenia chorych na NSCLC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami.

Gefitynib został zarejestrowany przez FDA po raz pierwszy w 2003 r. Opierając się jednak na danych uzyskanych z przeprowadzonego następnie badania ISEL, w którym leczenie gefitynibem nie poprawiało przeżycia ani nie łagodziło objawów wywołanych przez nowotwór,¹⁵ zmodyfikowano wskazania do stosowania leku, ograniczając je do chorych, którzy odnoszą lub wcześniej odnosili korzyści z jego przyjmowania. W lipcu 2009 r. European Medicines Agency postanowiła zarejestrować gefitynib w ramach jakiegokolwiek linii leczenia chorych na NSCLC, będących nosicielami aktywujących mutacji *EGFR*. W Stanach Zjednoczonych lek nie został jeszcze zarejestrowany, choć na początku 2011 r. zarejestrowano go w 66 krajach świata (www.iressa.com).

Podsumowując, dostępne wyniki badań sugerują, że w leczeniu drugiej i trzeciej linii chorych na zaawansowanego NSCLC inhibitory kinazy tyrozynowej są równie skuteczne jak standardowa chemioterapia. Wśród chorych otrzymujących leczenie pierwszej linii inhibitory kinazy tyrozynowej są ogólnie mniej skuteczne od chemioterapii, ale w wybranej populacji, zwłaszcza wśród chorych z aktywowanymi mutacjami *EGFR*, mogą wykazywać większą skuteczność. Pewne różnice w wynikach dotyczących erlotynibu i gefitynibu w różnych badaniach klinicznych przyczyniły się do przyjęcia częściowo odmiennych zasad stosowania leków. Nie przeprowadzono przy tym badania bezpośrednio porównującego gefitynib i erlotynib, nie można więc jednoznacznie określić zasadniczych różnic w ich działaniu.

Zalecane dawki erlotynibu i gefitynibu to odpowiednio 150 i 250 mg/24 h. Leki przyjmowane są doustnie, raz na dobę. Biodostępność erlotynibu podanego doustnie na czczo sięga 60%. Zwiększa się ona do 100%, gdy lek przyjmuje się w trakcie posiłku, ale wówczas nasilają się również działania niepożądane. Erlotynib należy zatem przyjmować co najmniej na godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Posiłki nie wpływają natomiast na wchłanianie gefitynibu.^{24,25} Okres półtrwania gefitynibu to 48 godzin, a jego średnia biodostępność sięga 60%.

Erlotynib i gefitynib są metabolizowane głównie przez CYP3A4, w mniejszym stopniu przez CYP3A5 i CYP1A1.²⁴⁻²⁷ Należy starannie monitorować chorych przyjmujących jednocześnie któryś z tych leków i inhibitor lub induktor CYP3A4 (np. atazanawir, itrakonazol, rytonawir, worykonazol), a także sok grejpfrutowy, może być bowiem konieczne dostosowanie dawki leku. Niektórych induktorów CYP3A4, takich jak ryfamicycyna, fenytoina i dziurawiec, nie powinno się łączyć z erlotynibem ani gefitynibem, ponieważ ograniczają one biodostępność leków. Palenie tytoniu indukuje CYP1A1 i koreluje ze zmniejszeniem ekspozycji na erlotynib podawany w dawce terapeutycznej.²⁸ Rozpuszczalność erlotynibu i gefitynibu zależy od pH. Leki zmieniające pH w żołądku, np. antagoniści receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej, znacznie zmniejszają stężenia inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w osoczu, należy zatem unikać jednoczesnego ich stosowania.

Zgodnie z projektami opublikowanych badań III fazy ocenę obrazową odpowiedzi na erlotynib i gefitynib należy przeprowadzać nie częściej niż co 6-8 tygodni.^{14,29-31} Biorąc jednak pod uwagę możliwość wystąpienia znaczących działań niepożądanych, lekarz prowadzący powinien badać chorego początkowo co najmniej raz w miesiącu, potem nieco rzadziej, w zależności od obserwowanej tolerancji leczenia. Erlotynib lub gefitynib należy stosować codziennie tak długo, jak pozwala na to stopień sprawności chorego i do czasu pojawienia się klinicznych lub radiologicznych cech progresji nowotworu. Stabilizacja jest traktowana jako stan korzystny dla chorych. Ponadto, według opinii niektórych autorów, istnieją przesłanki sugerujące celowość kontynuowania leczenia nawet po udokumentowaniu wyczerpania odpowiedzi terapeutycznej, ponieważ odstawienie leku przyspiesza progresję nowotworu.³²

Po wystąpieniu poważnych działań niepożądanych, takich jak nasilona wysypka skórna lub intensywna biegunka, trzeba rozważyć zmniejszenie dawki erlotynibu lub przerwanie jego podawania.^{24,25} Nie podano wprawdzie zaleceń dotyczących dostosowania dawki gefitynibu lub erlotynibu u chorych z upośledzoną czynnością nerek, wiadomo jednak, że konieczne jest okresowe monitorowanie czynności wątroby, ponieważ każdy z tych leków może powodować jej niewydolność.^{33,34} Dostosowanie dawek leków lub zaprzestanie ich stosowania należy rozważać wówczas, gdy stężenie bilirubiny całkowitej trzykrotnie przekracza górną granicę normy lub stężenia aminotransferaz są pięciokrotnie większe od górnych granic normy.^{24,25}

Czas trwania przerwy w leczeniu zależy od reakcji poszczególnych chorych. Jeśli podawanie erlotynibu przerwano z powodu działań niepożądanych, zaleca się ponowne rozpoczęcie leczenia w zmniejszonej dawce. Modyfikacja polega na redukcji dawki dobowej o 50 mg

przez zastosowanie tabletek o słabszym działaniu.³⁵ U chorych, u których przerwano leczenie gefitynibem z powodu działań niepożądanych, przywraca się podawanie leku w wyjściowej dawce 250 mg, bowiem nie ustalono dotychczas zasad zmniejszania dawki, jak też nie opracowano tabletek o słabszym działaniu.²⁵

W Stanach Zjednoczonych koszt miesięcznego podawania erlotynibu (w dawce 150 mg/24 h) i gefitynibu (w dawce 250 mg/24 h) sięga odpowiednio 4000 i 1800 USD (www.drugstore.com). W krajach, w których oba leki są obecnie dostępne na rynku, erlotynib jest o około 20% droższy niż gefitynib.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Profile toksyczności erlotynibu i gefitynibu są podobne. Ponieważ jednak zalecana dawka erlotynibu jest zbliżona do maksymalnej dawki tolerowanej, jego toksyczność wydaje się nieco większa niż gefitynibu. W przeciwieństwie do tradycyjnych leków cytotoksycznych erlotynib i gefitynib zwykle nie powodują zahamowania czynności szpiku kostnego, neuropatii, lysienia ani silnych nudności.^{14,16,36,37} Przerwanie leczenia erlotynibem i gefitynibem z powodu działań niepożądanych jest konieczne odpowiednio u 5 i 2% chorych.^{14,38} Wyniki leczenia erlotynibem chorych w podeszłym wieku są zbliżone do uzyskiwanych w młodszych grupach wiekowych, choć obserwuje się wśród nich częstsze działania niepożądane 3 lub 4 stopnia (35% u chorych w wieku ≥70 lat vs 18% u chorych w wieku <70 lat).³⁹

W badaniach I fazy oceniających oba leki jedną z przyczyn zmniejszenia dawki była biegunka. Występowała ona u 55% chorych leczonych erlotynibem, a u 6% jej przebieg był ciężki. Częstość występowania biegunki wśród chorych otrzymujących gefitynib wahała się od 27 do 35%.^{14,16} Chorzy z biegunką o ciężkim przebiegu wymagają przerwania leczenia na 14 dni, do czasu ustąpienia objawów. Można stosować u nich loperamid.

Wysypkę opisywano u 75% chorych leczonych erlotynibem²⁴ oraz 33% leczonych gefitynibem.²⁵ Pojawiała się ona po 7-14 dniach od rozpoczęcia leczenia.⁴⁰ Zwykle jest to wysypka grudkowa lub grudkowo-krostkowa, umiejscowiona najczęściej na twarzy, owłosionej skórze głowy, klatce piersiowej i plecach (ryc. 3A i 3B). W jej zwalczaniu stosowano różne leki działające miejscowo i systemowo, w tym antybiotyki, kortykosteroidy i modulatory odpowiedzi immunologicznej, osiągając pewną skuteczność. Zaleca się też nawilżanie skóry. Należy unikać leków stosowanych u chorych z trądzikiem, takich jak nadtlenek benzoilu, ponieważ nasilają przebieg tego częstego powikłania. U chorych, u których miejscowe leki nawilżające skórę skutecznie łagodzą przebieg

Wysypka występująca w trakcie leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR.

Wysypka występująca w trakcie leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) pojawia się zwykle na twarzy (część A) lub na tułowi (część B). Jest to odwracalna wysypka plamkowo-grudkowa, ujawniająca się na ogół w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Badanie histopatologiczne wykazuje naciekanie skóry przez granulocyty obojętnochłonne, przede wszystkim w części lejkowatej mieszków włosowych. (Zdjęcia uzyskano dzięki uprzejmości dr Barbary Melosky z University of British Columbia).

wysypki, nie jest konieczne przerywanie podawania erlotynibu ani gefitynibu. Jeśli jednak przebieg wysypki jest ciężki, chorzy mogą wymagać modyfikacji dawek leków lub zaprzestania ich podawania.³⁵

Choroba śródmiąższowa płuc jest rzadkim, ale zagrażającym życiu powikłaniem leczenia zarówno erlotynibem, jak i gefitynibem. Występuje z częstością mniejszą niż 1% wśród chorych rasy białej i około 5% wśród Japończyków. Ryzyko pojawienia się tego powikłania, rozpoznawanego zwykle w pierwszym miesiącu leczenia, wydaje się większe u chorych poddawanych wcześniej chemioterapii, napromienianiu na obszar klatki piersiowej, z występującymi wcześniej chorobami miąższu płuc, przerzutami do płuc i współistnieniem zakażenia dróg oddechowych. Nagłe wystąpienie zaburzeń oddechowych o niewyjaśnionej przyczynie powinno skłaniać do przerywania leczenia i rozpoczęcia diagnostyki. Potwierdzenie rozpoznania choroby śródmiąższowej płuc oznacza konieczność trwałego odstawienia inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.^{24,25}

ZAGADNIENIA NIEROZSTRZYgnięTE

Stosunkowo małe odsetki odpowiedzi terapeutycznych po stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR przy znacznych kosztach takiego postępowania powodują konieczność wyłonienia podgrupy chorych, u których prawdopodobieństwo odniesienia rzeczywistych korzyści z leczenia jest duże. Obecnie najbardziej wiarygodnym czynnikiem przepowiadającym odpowiedź i korzyść kliniczną jest stan mutacji *EGFR*. Należałoby wykazać, czy wcześniejsze ustalenie statusu *EGFR* u wszystkich chorych na zaawansowanego NSCLC z następowym leczeniem inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* nosicieli mutacji *EGFR* poprawi przeżycie całkowite, choć niektórzy praktykujący lekarze już w tej chwili stosują takie postępowanie.

Działania niepożądane ze strony skóry, pojawiające się w trakcie leczenia inhibitorami *EGFR*, są powikłaniem wiążącym się z poprawą przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji nowotworu chorych, a zjawisko

RYCINA 3



to nie jest swoiste dla chorych z mutacjami *EGFR*.^{41,42} Nie wyjaśniono wprawdzie przyczyn takiej zależności, ale zgodnie z przytaczaną powszechnie hipotezą skórne działania niepożądane są namiastką farmakodynamicznego wskaźnika skuteczności hamowania *EGFR* na poziomie nowotworu lub wskaźnikiem immunologicznej miejscowej reakcji zapalnej na poziomie nowotworu, co mogłoby świadczyć o aktywności przeciwnowotworowej. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań oceniających korelację między skórnymi działaniami niepożądanymi inhibitorów *EGFR* a reakcją komórek nowotworowych.

Mutacjami aktywującymi *EGFR* najczęściej obserwowanymi w przebiegu NSCLC są delecje w eksonie 19 i mutacja punktowa L858R w eksonie 21. Ich występowanie koreluje z lepszymi wynikami leczenia erlotynibem lub gefitynibem.^{22,43,44} U niektórych chorych pojawia się jednak nabyta oporność na inhibitory kinazy tyrozynowej *EGFR*, a mediana czasu do wystąpienia progresji nowotworu wynosi około 12 miesięcy.^{44,45} U 50-70% chorych zjawisko to można wyjaśnić powstawaniem wtórnych mutacji *EGFR* (najczęściej jest to mutacja T790M w eksonie 20) lub powieleniem onkogenu *MET*,⁴⁵⁻⁴⁹ występującym u 30-50% chorych, ale mechanizm oporności pozostaje nieznany (ryc. 2). W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych na NSCLC, u których leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR* okazało się nieskuteczne, oceniano kilka leków, które *in vitro* wykazały aktywność przeciw kinazom *EGFR* T790M lub *MET*.⁵⁰

Uzyskane niedawno dane sugerują poprawę przeżycia bez progresji nowotworu po skojarzeniu erlotynibu z innymi lekami o ukierunkowanym działaniu. Podczas badania ATLAS (NCT00257608) chorych na zaawansowanego NSCLC, u których obserwowano stabilizację nowotworu lub poprawę po zastosowaniu chemioterapii połączonej z bewacyzumabem, inhibitorem czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, przydzielono losowo do grupy leczenia podtrzymującego bewacyzumabem lub do grupy leczonej bewacyzumabem wraz z erlotynibem. Przeżycie bez progresji nowotworu było znamienne dłuższe w grupie bewacyzumabu z erlotynibem (4,8 miesiąca) niż w grupie bewacyzumabu z placebo (3,7 miesiąca, iloraz zagrożeń zgonem lub progresją 0,72, 95% PU 0,59-0,88, $p=0,001$).⁵¹ W badaniu III fazy BETA Lung Trial (NCT00130728), oceniającym korzyści płynące z dodania bewacyzumabu do erlotynibu w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego NSCLC, wykazano dwukrotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji nowotworu (3,4 miesiąca) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z obserwowanym po zastosowaniu monoterapii erlotynibem (1,7 miesiąca, $p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast korzystnego wpływu na przeżycie całkowite.⁵² Określenie roli inhibitorów ki-

nazy tyrozynowej *EGFR* w skojarzeniu z innymi lekami o ukierunkowanym działaniu u chorych na NSCLC wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Trwają badania oceniające skuteczność inhibitorów kinazy *EGFR* i radioterapii w ramach pierwotnego leczenia chorych na NSCLC. Na podstawie uzyskanych dotąd skąpych danych wydaje się, że skojarzenie tych metod nie powoduje wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych.^{53,54}

WYTYCZNE

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) uznaje podawanie erlotynibu za jedną z metod leczenia drugiej lub trzeciej linii chorych na zaawansowanego NSCLC, których stopień sprawności oceniono na 0-3 w skali ECOG. U chorych na NSCLC, u których rozpoznano mutację genu *EGFR*, NCCN sugeruje zastosowanie w pierwszej linii monoterapii erlotynibem, a nawet podawanie leku jako postępowania ratującego u chorych w stopniu sprawności 4 według ECOG. Ponadto NCCN zaleca leczenie podtrzymujące erlotynibem chorych, u których po zastosowaniu w pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny uzyskano stabilizację nowotworu lub obiektywną odpowiedź.⁵⁵

Pojawia się wprawdzie coraz więcej dowodów potwierdzających przydatność analizy mutacji *EGFR*, ale w żadnym z badań dotychczas nie wykazano, aby dobór chorych do leczenia na podstawie stanu mutacji wpływał korzystnie na przeżycie całkowite. Nie zalecono zatem rutynowego wykonywania takiej analizy u chorych na zaawansowanego NSCLC. Jeśli jednak stwierdzono występowanie mutacji genu *EGFR*, należy rozpocząć leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR*.^{21,55}

ZALECENIA

U chorej opisanej na wstępie, u której mimo zastosowania chemioterapii standardowej doszło do progresji przerzutów NSCLC, należy rozważyć włączenie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR*. Autorzy zalecają rozpoczęcie monoterapii erlotynibem w dawce 150 mg/24 h. Ponieważ wykazano skuteczność leku w drugiej linii leczenia w nieselekcjonowanej grupie chorych, wdrożenie erlotynibu bez analizy stanu mutacji genu *EGFR* jest akceptowalne. Należy przedstawić chorej dane dotyczące leczenia, z uwzględnieniem najczęstszych działań niepożądanych, czyli wysypki skórnej i biegunek. Przed rozpoczęciem leczenia, a także po 6-8 tygodniach jego kontynuowania, należy określić zaawansowanie nowotworu i ustalić odpowiedź te-

rapeutyczną. Monoterapia erlotynibem powinna być kontynuowana do czasu udokumentowania progresji nowotworu.

Dr Pérez-Soler zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za konsultacje i wykłady oraz opracowanie prezentacji szkoleniowych od Genentech/Roche. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;364:947-955. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- 2 Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
- 3 Sandler A, Gray R, Perry M, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
- 4 National Institutes of Health, National Cancer Institute Web site. (<http://www.cancer.gov>)
- 5 Todaro GJ, DeLarco JE, Cohen S. Transformation by murine and feline sarcoma viruses specifically blocks binding of epidermal growth factor to cells. *Nature* 1976;264:26-31.
- 6 Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.
- 7 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183-232.
- 8 Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37.
- 9 Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000;103:211-25.
- 10 Zhang X, Gureasko J, Shen K, et al. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006;125:1137-49.
- 11 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- 12 Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19:6550-65.
- 13 Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163-7.
- 14 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
- 15 Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. 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;366:1527-37.
- 16 Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib *versus* docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
- 17 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously

- treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
- 18 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- 19 Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- 20 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;362:958-67.
- 21 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- 22 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
- 23 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib *versus* cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
- 24 Tarceva (erlotinib) package insert. (<http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/tarceva>.)
- 25 Iressa (gefitinib) package insert. (<http://www1.astrazeneca-us.com/pi/iressa.pdf>.)
- 26 Rudin CM, Liu W, Desai A, et al. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J Clin Oncol* 2008;26:1119-27.
- 27 Li J, Zhao M, He B, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. *Clin Cancer Res* 2007;13:3731-7.
- 28 Hamilton M, Wolf J, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:2166-71.
- 29 Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-9.
- 30 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-84.
- 31 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-94.
- 32 Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to

- erlotinibor gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007;13:5150-5.
- 33 Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J Clin Oncol* 2007;25:3055-60.
- 34 Liu W, Makrauer F, Qamar AA, Jänne PA, Odze RD. Fulminant hepatic failure secondary to erlotinib. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:917-20.
- 35 Gridelli C, Maione P, Amoroso D, et al. Clinical significance and treatment of skin rash from erlotinib in non-small cell lung cancer patients: results of an Experts Panel Meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:155-62.
- 36 Shepherd FA, Dancy J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
- 37 Hanna N, Shepherd F, Fossella F, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
- 38 Shah NT, Kris MG, Pao W, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:165-74.
- 39 Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:2350-7.
- 40 Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology* 2007;72:152-9.
- 41 Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913-21.
- 42 Clark GM, Pérez-Soler R, Siu L, Gordon A, Santabarbara P. Rash severity is predictive of increased survival with erlotinib HCl. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:196.
- 43 Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232-41.
- 44 Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:3908-14.

- 45 Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
- 46 Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2(3):e73.
- 47 Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6494-501.
- 48 Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:20932-7.
- 49 Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316: 1039-43.
- 50 Riely GJ. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S146-9.
- 51 Miller VA, O'Connor R, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with bevacizumab for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27. abstract.
- 52 Hainsworth J, Herbst RA. Phase III, multicenter, placebo-controlled, doubleblind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of bevacizumab in combination with erlotinib compared with erlotinib alone for treatment of advanced non-small cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BETA). Presented at the Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology, Chicago, November 2008.
- 53 Ready N, Janne PA, Bogar J, et al. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis: cancer and leukemia group B (CALEB) 30106, a CALGB-stratified phase II trial. *J Thorac Oncol* 2010;5:1382-90.
- 54 Choong NW, Mauer AM, Harah DJ, et al. Phase I trial of erlotinib-based multimodality therapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1003-11.
- 55 The National Comprehensive Cancer Network home page. (<http://www.NCCN.org>)