

Magdalena Knetki-Wróblewska, Dariusz M. Kowalski, Katarzyna Zajda, Adam Płuzański, Paweł Badurak, Anna Janowicz-Żebrowska, Piotr Jaśkiewicz, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski

Gefitynib u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium

Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer

Praca nie była finansowana.

Abstract

Introduction: Patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) have a very poor prognosis. Individualization of treatment and identification of therapeutic molecular targets may improve outcomes. Gefitinib was introduced recently among several other molecular-targeted drugs of activity in NSCLC. Gefitinib is indicated for patients diagnosed with advanced or disseminated NSCLC with an activating mutation in the *EGFR* (epidermal growth factor receptor) gene. The paper summarize experience with gefitinib in the Department of Lung and Thoracic Tumors of Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute in Warsaw.

Material and methods: The group of 11 patients diagnosed with advanced NSCLC and activating mutations in the *EGFR* gene was analyzed. Patients were treated from April 2010 to April 2011. Tolerability, objective response rate (ORR) and progression free survival (PFS), which was calculated by the Kaplan-Meier method, were assessed.

Results: Median observation time from the start of gefitinib treatment was 14 months (range 4,8–19 months). The rate of one-year survival in this group of patients was 91% (10 patients) with 54% of patients (6 patients) surviving one year without progression of disease. The ORR rate of 82% and median PFS 11.4 months were reached. No treatment-related deaths were reported. Among the complications skin toxicity (82%) and diarrhea (45%) were most frequently observed, in most cases the Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) first grade.

Conclusions: The results confirm the literature data on the efficacy and safety profile of gefitinib in the treatment of patients with the diagnosis of advanced NSCLC and activating mutation in the *EGFR* gene.

Key words: gefitinib, non-small cell lung cancer, *EGFR* mutation

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 439–449

Streszczenie

Wstęp: U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w zaawansowanym stadium rokowanie jest bardzo złe. Indywidualizacja postępowania i identyfikacja molekularnych celów leczenia mogą poprawić jego wyniki. W ostatnich latach wśród leków ukierunkowanych molekularnie o potwierdzonej aktywności w NSCLC znalazł się między innymi gefitynib. Jest on wskazany u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego i uogólnionego NSCLC, u których stwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*. W pracy podsumowano dotychczasowe doświadczenia związane ze stosowaniem gefitynibu w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie.

Materiał i metody: Analizie poddano grupę 11 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NSCLC, u których potwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Chorzy byli leczeni od kwietnia 2010 do kwietnia 2011 roku. Oceniono tolerancję leczenia, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas przeżycia do progresji choroby (PFS) wyliczany metodą Kaplana-Meiera.

Adres do korespondencji: lek. med. Magdalena Knetki-Wróblewska, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut, ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa, tel.: (22) 546 27 39, faks: (22) 546 23 36, e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 3.04.2012 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

Wyniki: Mediana czasu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia gefitynibem osiągnęła 14 miesięcy (zakres 4,8–19 miesięcy). Odsetek przeżyć jednorocznych w analizowanej grupie chorych wyniósł 91% (10 chorych), przy czym rok bez progresji choroby przeżyło 54% (6 chorych). Uzyskano 82% ORR, a mediana PFS osiągnęła 11,4 miesiąca. Nie notowano zgonów związanych z leczeniem, a spośród powikłań najczęściej obserwowano zmiany skórne (82%) i biegunkę (45%) — w większości przypadków o 1. stopniu nasilenia według CTCAE.

Wnioski: Przedstawione wyniki potwierdzają informacje z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania gefitynibu u chorych z rozpoznaniem NSCLC, u których stwierdzono mutację aktywującą w genie *EGFR*.

Słowa kluczowe: gefitynib, niedrobnokomórkowy rak płuca, mutacja *EGFR*

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 439–449

Wprowadzenie

Rak płuca jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem w Polsce. Każdego roku rejestruje się ponad 20 tysięcy nowych zachorowań i podobną liczbę zgonów związanych z rozpoznaniem raka płuca [1]. W około 85% przypadków występuje niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*), który najczęściej ma budowę raka płaskonabłonkowego, a nieco rzadziej — gruczolakoraka [2].

Chorych z miejscowo zaawansowanym i uogólnionym NSCLC w dobrym stanie sprawności standardowo kwalifikuje się do dwulekowej chemioterapii z zastosowaniem pochodnej platyny (cisplatyny lub karboplatyny) oraz innego leku cytotoksycznego nowej generacji (najczęściej winorelbiny lub gemcytabiny). Chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka mogą być kandydatami do chemioterapii opartej na cisplatynie i pemetreksedzie [3]. Skuteczność standardowej chemioterapii jest ograniczona — odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) szacuje się na 20–35%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi około 10 miesięcy [4]. Nieco lepsze wyniki uzyskano w wyselekcjonowanej populacji chorych z rozpoznaniem raka gruczolakowego leczonych cisplatyną i pemetreksedem (mediana OS — ok. 12 miesięcy) [5].

Grupę leków o odmiennym mechanizmie działania stanowią drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) — leki doustne, których stosowanie w ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NSCLC nie daje zadowalających wyników (ORR < 10%) [6, 7].

Poprawę wyników leczenia zaawansowanego NSCLC spowodowały identyfikacja molekularnych celów leczenia i indywidualizacja postępowania. Próby doboru chorych do leczenia TKI *EGFR* na podstawie stanu ekspresji zewnątrzkomórkowej domeny receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) i amplifikacji genu kodującego *EGFR* zakończyły się niepowodzeniem lub ich znaczenia ostatecznie nie

potwierdzono. Wykazano natomiast, że mutacje aktywujące w genie *EGFR* kodującym białko *EGFR* stanowią niezależny czynnik predykcyjny dla terapii TKI *EGFR* [8].

Częstość mutacji w genie *EGFR* jest zmienna — w populacji azjatyckiej występuje u 30–45% chorych [9, 10], natomiast w populacji kaukaskiej jest spotykana u 10–16% [11, 12]. Częstość występowania mutacji w genie *EGFR* jest determinowana przez niektóre czynniki kliniczno-patologiczne (histopatologiczny typ raka, płeć i palenie/niepalenie tytoniu) [11] (tab. 1).

Gefitynib należy do grupy TKI *EGFR* (mechanizm działania — hamowanie domeny wewnątrzkomórkowej *EGFR*). Innym przedstawicielem tej grupy leków jest erlotynib. Blokowanie szlaku przewodzenia sygnałów mitogennych aktywowanych przez *EGFR* można również uzyskać, stosując cetuksymab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko domenie zewnątrzkomórkowej *EGFR*).

Tabela 1. Częstość występowania mutacji genu *EGFR* w populacji kaukaskiej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [11]

Table 1. Frequency of NSCLC *EGFR* mutation in caucasian patients [11]

	Odsetek/percentage
Płeć/sex	
Kobiety	30%
Mężczyźni	8,2%
Palenie tytoniu/smoking	
W przeszłości	9,5%
Obecnie	5,8%
Nigdy	37,7%
Typ histologiczny/histological type	
Gruczolakorak	17,3%
BAC*	23,1%
LCC	11,5%

*Od roku 2009 (rekomendacje IASCL/AJCC/ERS) rak oskrzelikowo-pecherzykowy (postać jednoogniskowa) jest nazywany rakiem gruczolakowym *in situ*, a postać wieloogniskowa — rakiem gruczolakowym o wzroście tapetującym przegrody międzypęcherzykowej (*adenocarcinoma „lepidic predominant”*) [13]; BAC (*bronchioalveolar carcinoma*) — rak oskrzelikowo-pęcherzykowy; LCC (*large-cell carcinoma*) — rak wielkokomórkowy

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych chorych**Table 2. Characteristics of patients**

	Odsetek/percentage
Płeć/sex	
Kobiety	9 (81%)
Mężczyźni	2 (19%)
Wiek/age	Mediana 65 lat (40–79 lat)
Typ histologiczny/histological type	
Gruźlakorak	10 (91%)
Rak płaskonabłonkowy	1 (9%)
Palenie tytoniu/smoking	
Nigdy	10 (91%)
W przeszłości	1 (9%)
Stopień zaawansowania/stage	
IV	100%
Lokalizacja przerzutów/site of metastases	
Mózg	3 (27%)
Płuca	11 (100%)
Płuca i inne lokalizacje (poza OUN)	5 (45%)
Stan sprawności wg ECOG/performance status	
0	9 (81%)
1	2 (19%)
Choroby współistniejące/coexisting diseases	
Nadciśnienie tętnicze	7 (63%)
Choroba wieńcowa	2 (18%)
POCHP	1 (9%)
Cukrzyca	1 (9%)
Przewłękła niewydolność nerek	1 (9%)
Rasa/race	
Kaukaska	10 (91%)
Azjatycka	1 (9%)

OUN (central nervous system) — ośrodkowy układ nerwowy; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; POChP (chronic obstructive pulmonary disease) — przewłękła obturacyjna choroba płuc

Wskazania rejestracyjne gefitynibu obejmują leczenie chorych z zaawansowanym i przerzutowym NSCLC, u których stwierdzono obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR*.

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie własnych doświadczeń związanych z zastosowaniem gefitynibu u chorych na zaawansowanego NSCLC.

Materiał i metody

Chorzy

Przedstawiono wyniki leczenia 11 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NSCLC leczonych gefitynibem w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie (tab. 2). Chorzy byli kwalifikowani do leczenia od 1 kwietnia 2010 roku do 30 kwiet-

nia 2011 roku. W chwili kwalifikacji do leczenia u wszystkich tych osób nowotwór był w fazie uogólnienia, przy czym 3 pacjentów — w związku ze stwierdzonym wyjściowo II lub III stopniem zaawansowania — wcześniej leczono radykalnie (u pozostałych pacjentów — pierwotne uogólnienie choroby).

U wszystkich chorych metodą bezpośredniego sekwencjonowania stwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*. W większości przypadków (10 chorych) mutacje dotyczyły eksonu 19 (szczegółowe dane umieszczono w tab. 3).

Leczenie

Gefitynib stosowano doustnie, w standardowej jednorazowej dawce 250 mg do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie badania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i — w uzasadnionych sytuacjach — jamy brzusznej oraz obrazowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przy czym wymienione badania powtarzano w rytmie 2-miesięcznym (2 cykle leczenia). Ocenę odpowiedzi na leczenie określano według kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Toksyczność terapii oceniano według skali CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events v.4.0.*). Nie stosowano wystandaryzowanej skali jakości życia chorych z NSCLC — oceniano jedynie stopień sprawności według skali Karnofsky'ego i według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano program *Statistica*, w wersji 10.0. Czas do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyliczono metodą Kaplana-Meiera na podstawie daty rozpoczęcia leczenia gefitynibem i daty wykonania badania obrazowego, którego wynik potwierdził progresję choroby. W przypadku chorych, którzy kontynuują leczenie (tzw. obserwacje ucięte), w analizie wzięto pod uwagę datę ostatniej wizyty u lekarza. Za czas obserwacji uznano czas od rozpoznania przerzutowego NSCLC do czasu ostatniej wizyty chorego lub zgonu.

Wyniki

Analizowano grupę 11 chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*, którzy zostali poddani leczeniu gefitynibem.

W 3 przypadkach stosowanie gefitynibu stanowiło drugą linię leczenia w stadium uogólnie-

Tabela 3. Charakterystyka chorych z uwzględnieniem rodzaju mutacji aktywującej w genie *EGFR*, statusu odpowiedzi i powikłań leczenia

Wiek (lata) Age (years)	Płeć Sex	Rasa Race	Typ histologiczny Histological type	Mutacja Type of mutation	Status palenia Smoking status	Odpowiedź na gefitynib Response to gefitinib	Powikłania leczenia Adverse effects of treatment
71	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Mutacja punktowa w eksonie 21; L858R	Niepaląca	PR	Suchość skóry, grudkowa wysypka
64	Mężczyzna	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19; p.E746_S752	Były palący	CR	Biegunka
76	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19	Niepaląca	CR	Suchość skóry, biegunka, nudności
72	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19	Niepaląca	PR	Suchość skóry, biegunka, wzrost wzrost aktywności AST i ALT, 2. stopnia
50	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19; p.K745-A750	Niepaląca	PR	Grudkowa wysypka, wzrost aktywności AST i ALT, 3. stopnia
75	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19; p.E746-A750	Niepaląca	PR	Suchość skóry, grudkowa wysypka
40	Kobieta	Kaukaska	Rak płaskonabłonkowy	Delecja w eksonie 19; p.E746-P753	Niepaląca	SD	Grudkowa wysypka
62	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19; p.L747_T751	Niepaląca	SD	Suchość skóry, grudkowa wysypka
70	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19; p.L747_T751	Niepaląca	PR	Grudkowa wysypka, biegunka
49	Kobieta	Kaukaska	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19	Niepaląca	PR	Suchość skóry, wzrost aktywności AST i ALT
53	Mężczyzna	Azjatycka	Rak gruczolowy	Delecja w eksonie 19; p.E746_A750	Niepalący	PR	Grudkowa wysypka, biegunka

* Toksyczność leczenia, o ile nie zaznaczono inaczej, oceniono na 1. stopień według kryteriów CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events v.4.0); CR (complete response) — odpowiedź całkowita; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; ALT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; AST (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa

nia choroby, a w pozostałych przypadkach podawanie tego leku było postępowaniem pierwszej linii. Mediana czasu obserwacji chorych od momentu rozpoznania uogólnionego NSCLC wyniosła 19 miesięcy (8–32 miesięcy), a od momentu rozpoczęcia stosowania gefitynibu — 14 miesięcy (4,8–19 miesięcy). Odsetek przeżyć jednorocznych w analizowanej grupie chorych wyniósł 91% (10 chorych), przy czym rok bez progresji choroby przeżyło 54% (6 pacjentów). Mediana PFS w całej analizowanej grupie (ryc. 1) wyniosła 11,4 miesiąca (zakres 4,8–19 miesięcy). W podgrupie chorych leczonych w pierwszej linii gefitynibem mediana PFS wyniosła 12,6 miesiąca, a u 2 chorych leczonych w drugiej linii wartość wymienionego wskaźnika osiągnęła, odpowiednio, 4,8 i 9,4 miesiąca (3. pacjent kontynuuje terapię od 14 miesięcy bez radiologicznych i klinicznych cech progresji choroby).

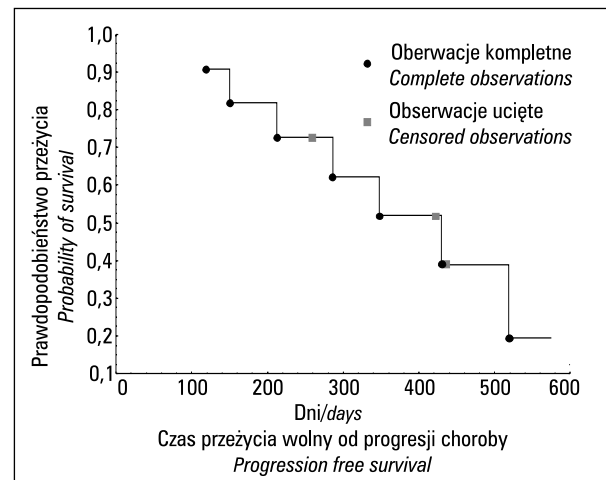
Odpowiedzi — całkowite (CR, *complete response*) lub częściowe (PR, *partial response*) — stwierdzono u 9 chorych (odpowiednio u 2 i 7), natomiast stabilizację choroby osiągnięto u 2 chorych (tab. 4). Najlepszą obiektywną odpowiedź najczęściej obserwowano już po pierwszych 2 cyklach terapii (w przypadku chorych, którzy uzyskali CR, po 2 cyklach obserwowano PR, a po 4 cyklach — CR).

W czasie przeprowadzania opisywanej analizy 4 chorych kontynuuje leczenie (okres 8,5–19 miesięcy), 2 chorych zmarło z powodu progresji choroby, a jedną chorą utracono z obserwacji po progresji choroby.

Spośród 7 pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia gefitynibem, u 4 zastosowano chemioterapię (cisplatyna i pemetreksed, winorelbina w monoterapii, docetaksel), 2 chorych — z uwagi na pogorszenie stanu ogólnego w przebiegu progresji choroby — skierowano na leczenie objawowe.

W czasie obserwacji nie stosowano wystandaryzowanych kwestionariuszy oceny jakości życia, które są przeznaczone dla chorych na nowotwory płuca. U 6 chorych zaobserwowano jednak poprawę stopnia sprawności, subiektywną poprawę samopoczucia i zmniejszenie nasilenia objawów (kaszel, duszność i ból). Pozostali chorzy byli w bardzo dobrym stopniu sprawności, z minimalnie zaznaczonymi objawami ze strony układu oddechowego, przez cały okres leczenia.

W analizowanej grupie chorych obserwowano powikłania typowe dla leczenia gefitynibem (tab. 5). U większości chorych stwierdzono zmiany skórne (wysypkę i suchość skóry) oraz biegunkę 1. stopnia według klasyfikacji CTCAE. Istotnym



Rycina 1. Czas przeżycia do wystąpienia progresji choroby

Figure 1. Progression free survival

Tabela 4. Wskaźniki odpowiedzi

Table 4. Response rate

Odpowiedź całkowita/Complete response	2 (18%)
Odpowiedź częściowa/Partial response	7 (64%)
Stabilizacja choroby/Stable disease	2 (18%)

Tabela 5. Powikłania leczenia

Table 5. Toxicity of treatment

Powikłanie/toxicity	Ogółem/total	3.–4. stopień/3.–4. grade
Wysypka	9 (82%)	–
Biegunka	5 (45%)	–
Suchość skóry	6 (54%)	–
Hepatotoksyczność	3 (27%)	1 (9%)
Nudności/wymioty	2 (18%)	–
Świąd skóry	2 (18%)	–
ILD	–	–

ILD (*interstitial lung disease*) — śródmiąższowa choroba płuc

klinicznie problemem dotyczącym 2 chorych był wzrost aktywności transaminaz i enzymów wskaźnikowych cholestazy (2. i 3. stopnia wg klasyfikacji CTCAE), który zaobserwowano odpowiednio po 2 i po 9 miesiącach leczenia. Czasowo przerwano wówczas leczenie, a po unormowaniu się parametrów i wykluczeniu innych przyczyn cholestazy terapię kontynuowano. Nie obserwowano odchyleń w dalszej obserwacji chorych.

W ocenianej grupie wykazano skuteczność gefitynibu u chorych z przerzutami do OUN.

Tabela 6. Wybrane badania prowadzone u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca bez uwzględnienia znaczenia biomarkerów**Table 6. Phase III trials in NSCLC patients with unknown status of EGFR mutation**

	Rodzaj leczenia <i>Type of treatment</i>	Linia leczenia <i>Treatment line</i>	ORR (%)	PFS (miesiące/months)
Giaccone, 2004 [14]	PG ± gefitynib	I	50,3 v. 51,2	5,5 v. 5,8
Herbst, 2004 [15]	PG ± gefitynib	I	30 v. 30,4	4,6 v. 5,3
Thatcher, 2005 [8]	Gefitynib v. placebo	II, III	8 v. 1,3	3,0 v. 2,6

PG — cisplatyna + gemcytabina; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Dwóch chorych — przed rozpoczęciem leczenia systemowego — przeżyło paliatywne napromienianie mózgu, a regresja zmian w trakcie stosowania gefitynibu dotyczyła również zmian zlokalizowanych w OUN. U jednej chorej zaobserwowano kliniczne objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego po 9-miesięcznym okresie stosowania gefitynibu. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) stwierdzono liczne drobne zmiany o charakterze przerzutowym w obrębie mózgowia. Jednocześnie utrzymywała się odpowiedź o typie PR zmian w obrębie klatki piersiowej przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Zdecydowano o przeprowadzeniu paliatywnej radioterapii OUN i — po zakończeniu napromieniania — o dalszym stosowaniu gefitynibu. Chora kontynuuje leczenie; uzyskano niemal całkowitą regresję zmian w OUN, a obraz zmian w obrębie klatki piersiowej pozostaje stabilny.

Mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia gefitynibem w analizowanej grupie chorych wyniosła 65 lat (w tym 5 chorych w wieku ≥ 70 lat). Tolerancja leczenia w tej subpopulacji była dobra; nie obserwowano odmiennego profilu toksyczności. Nie stwierdzono zaostrzenia współwystępujących chorób przewlekłych. Z uwagi na niewielką liczebność całej analizowanej grupy nie oceniano skuteczności leczenia pacjentów w podeszłym wieku w odniesieniu do młodszych chorych.

Omówienie

Przedstawiono retrospektywną analizę wyników leczenia gefitynibem chorych z rozpoznaniem uogólnionego NSCLC, u których stwierdzono mutację aktywującą w genie *EGFR*. Uzyskano 82% obiektywnych odpowiedzi, odsetek przeżyć rocznych wyniósł 91%, a mediana PFS choroby osiągnęła 11,4 miesiąca.

Czynnikiem warunkującym kwalifikację do leczenia było stwierdzenie mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Należy podkreślić charakterystyczny

profil kliniczny chorych — niemal 80% stanowiły kobiety, które nigdy nie paliły tytoniu, ponadto tylko u jednej chorej rozpoznano płaskonabłonkowego raka płuca, a u pozostałych pacjentów — raka gruczołowego. Z jednej strony potwierdza to obserwacje prowadzone wcześniej w populacjach kaukaskiej i azjatyckiej, natomiast z drugiej strony wskazuje na profil chorych, u których uzasadnione jest rutynowe wykonywanie badań molekularnych [7].

Leczenie pierwszej linii

Gefitynib stanowi stosunkowo nową opcję terapeutyczną dla chorych z rozpoznaniem zaawansowanego i przerzutowego NSCLC. Początkowo próby intensyfikacji leczenia poprzez implementację gefitynibu do standardowo stosowanej chemioterapii zakończyły się niepowodzeniem (INTACT 1 i INTACT 2) [14, 15]. Nie wykazano również przewagi gefitynibu nad placebo stosowanego w drugiej i kolejnych liniach leczenia NSCLC (badanie *Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer* [ISEL]) [8]. Należy jednak podkreślić, że w żadnym z cytowanych badań nie stosowano molekularnych czynników predykcyjnych. Zestawienie wybranych badań z zastosowaniem gefitynibu przedstawiono w tabeli 6.

Wraz z pojawianiem się nowych danych na temat szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego i ich roli w rozwoju nowotworów zidentyfikowano cele molekularne dla drobnocząsteczkowych TKI *EGFR*, w tym dla gefitynibu. Biomarkerami, których znaczenie analizowano, były początkowo stopień ekspresji domeny zewnątrzkomórkowej receptora *EGFR* oceniany metodami immunohistochemicznymi i liczba kopii genu w komórkach nowotworu; amplifikację oceniano metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). Jednak obecnie największe znaczenie przypisuje się mutacjom stwierdzanym w obrębie genu *EGFR*.

Skuteczność i bezpieczeństwo gefitynibu w populacji chorych z rozpoznaniem NSCLC i stwier-

Tabela 7. Wybrane badania prowadzone u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR***Tabela 7. Phase III trials in NSCLC patients with *EGFR* positive mutation**

	Rodzaj leczenia <i>Type of treatment</i>	Linia leczenia <i>Treatment line</i>	ORR (%)	PFS (miesiące/months)
Mok, 2009 [9] (CI: 0,36–0,64; $p < 0,001$)	Gefitynib v. PC	I	71,2 v. 47,3	9,5 v. 6,3
Mitsudomi, 2010 [16] (CI: 0,336–0,710; $p < 0,0001$)	Gefitynib v. DC	I	62,1 v. 32,2	9,2 v. 6,3
Maemondo, 2010 [17] (CI: 0,22–0,41; $p < 0,001$)	Gefitynib v. PC	I	73,7 v. 30,7	10,8 v. 5,4
Han 2012, [18] (CI: 0,269–1,100; $p = \text{bd}$)	Gefitynib v. CG	I	84,6 v. 37,5	8,0 v. 6,3

*Wyniki w populacji chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* leczonych gefitynibem w porównaniu z chorymi poddanymi chemioterapii; DC — docetaksel + cisplatyna; PC — paklitaksel + karboplatyna; CG — cisplatyna + gemcytabina; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; bd — brak danych

dzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* oceniano w kilku prospektywnych badaniach z losowym doborem chorych (wybrane dane — tab. 7).

Retrospektywna analiza badania IPASS jednoznacznie potwierdza predykcyjną rolę mutacji aktywujących w genie *EGFR* w odniesieniu do ORR i PFS chorych leczonych gefitynibem, a postulowane wcześniej znaczenie amplifikacji genu *EGFR* traci na wartości. Obserwowano wprowadzić korzyść kliniczną u chorych z amplifikacją, ale dotyczyło to jedynie osób, u których współistniała mutacja aktywująca w genie kodującym *EGFR* (77% chorych z amplifikacją) [7]. Jednocześnie zaobserwowano, że pacjenci, u których nie stwierdzono mutacji aktywujących w genie *EGFR*, nie odnoszą korzyści z leczenia gefitynibem (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1%), a PFS jest dłuższy w przypadku zakwalifikowania tych chorych do chemioterapii.

Opublikowano wyniki metaanalizy podsumowującej 4 badania z losowym doborem chorych, w których porównywano skuteczność gefitynibu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia [19]. Oceniono niemal 2000 chorych; 75% stanowiły kobiety, a 86% — osoby, które nigdy nie paliły tytoniu. Jednoznacznie potwierdzono wartość predykcyjną mutacji aktywujących w genie *EGFR* w odniesieniu do ORR i PFS. U chorych z mutacją aktywującą leczonych gefitynibem i poddanych chemioterapii ORR wyniosły odpowiednio 72% i 38%, a PFS u chorych z mutacjami leczonych gefitynibem był istotnie dłuższy niż u chorych poddawanych chemioterapii (zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 55%). Nie obserwowano korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia ogółem.

Leczenie za pomocą TKI *EGFR* charakteryzuje się odmiennym profilem toksyczności niż lecze-

nie klasycznymi cytostatykami. Na pierwszy plan wysuwają się zmiany skórne (wysypka, owrzodzenia, suchość, rogowacenie, przebarwienia, odbarwienia) występujące u ponad 70% chorych [8–19]. U około 30% notuje się biegunki o różnym stopniu nasilenia [8–19]. Objawy towarzyszące klasycznej chemioterapii, takie jak nudności, wymioty czy powikłania hematologiczne, występują znacznie rzadziej [8–19].

Porównanie tolerancji i charakterystyki działań niepożądanych gefitynibu i chemioterapii zastosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NSCLC wskazuje na różnice, które wynikają z odmiennych mechanizmów działania obu metod (tab. 8).

Profil toksyczności leczenia w prezentowanej grupie chorych jest zbliżony do opisywanego w piśmiennictwie (szczególnie w odniesieniu do zmian skórnych i biegunki).

Leczenie drugiej linii

Wyniki stosowania TKI *EGFR* w drugiej linii leczenia ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NSCLC są zbliżone do uzyskiwanych podczas chemioterapii (tab. 9).

Opublikowano jednak dane dotyczące wyników stosowania TKI *EGFR* w drugiej linii leczenia u chorych ze stwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*.

W pracy opublikowanej przez grupę hiszpańską [11] niemal połowa badanych (104 chorych) otrzymywała erlotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Wskaźniki PFS były zbliżone niezależnie od linii leczenia (mediana — 14 miesięcy).

W retrospektywnej analizie osób leczonych w badaniu INTEREST wykazano istotną poprawę

Tabela 8. Najczęstsze powikłania podczas stosowania gefitynibu i chemioterapii w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (na podstawie [9])**Tabela 8. The most common adverse events of gefitinib and chemotherapy in first line treatment of advanced NSCLC**

	Gefitynib (%) / <i>gefitinib (%)</i>		Chemioterapia (%) / <i>chemotherapy (%)</i>	
	Ogółem/ <i>total</i>	3.–4. stopień/ <i>3.–4. grade</i>	Ogółem/ <i>total</i>	3.–4. stopień/ <i>3.–4. grade</i>
Suchość skóry	23,9	0	2,9	0
Wysypka	66	3,1	22,4	0,8
Biegunka	46,6	3,8	21,7	1,4
Nudności	16,6	0,3	44,3	1,5
Wymioty	12,9	0,2	33,3	2,7
Neutropenia	0,2	0,2	bd	67,1
Gorączka neutropeniczna	0,2	0,2	2,9	2,9
Wzrost aktywności transaminaz*	55	26,3	28	0,9

*Według [17]; bd — brak danych

Tabela 9. Wyniki wybranych badań z losowym doбором chorych — druga linia leczenia**Tabela 9. Phase III trials of second line treatment in NSCLC**

	ORR (%)	PFS (miesiące/ <i>months</i>)	OS (miesiące/ <i>months</i>)	Rok (%) / <i>year (%)</i>
Docetaksel [20]	7,1	2,65	7,5	37
Pemetreksed [21]	9,1	2,9	8,3	29,7
Gefitynib [22]	9,1	2,2	7,6	32
Erlotynib [6]	8,9	2,2	6,7	31

ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

w zakresie PFS i ORR u chorych ze stwierdzoną mutacją aktywującą. U chorych z mutacją leczonych gefitynibem zaobserwowano 41% ORR (v. 21% u chorych leczonych docetakselem) i medianę PFS wynoszącą 7 miesięcy. Nie obserwowano różnic w zakresie czasu przeżycia ogółem, a także nie stwierdzono różnic pod względem skuteczności gefitynibu i docetakselu u chorych bez mutacji w genie *EGFR* [23].

Wyniki retrospektywnej analizy skuteczności erlotynibu stosowanego w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC opublikowali polscy autorzy [24]. W grupie chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* uzyskano medianę PFS 5,9 miesiąca (v. 1,5 miesiąca u chorych bez mutacji) [24].

Wyniki uzyskiwane w drugiej linii leczenia (TKI *EGFR* v. chemioterapia) chorych z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* podsumowano w metaanalizie (13 badań z losowym doбором chorych, w tym 3 badania dotyczące drugiej linii leczenia i 10 badań na temat pierwszej linii i leczenia podtrzymującego) [25]. U chorych leczonych za pomocą TKI *EGFR* uzyskano 47,4%

ORR (wobec 28,5% u chorych poddawanych chemioterapii).

W przedstawionej w niniejszej pracy grupie chorych w 3 przypadkach stosowano gefitynib w drugiej linii leczenia (PFS wyniósł 5 i 9,4 miesiąca), zaś trzeci pacjent kontynuuje leczenie od 14 miesięcy bez progresji choroby.

Leczenie chorych z przerzutami w mózgu

Przerzuty NSCLC — szczególnie w przebiegu raka gruczołowego — często występują w OUN. Częstość występowania przerzutów w mózgu szacuje się na 25–30%, a zajęcie OUN jednoznacznie pogarsza rokowanie chorych [26]. Skuteczność chemioterapii oraz innych, rutynowo stosowanych, metod leczenia (paliatywna radioterapia na mózgowie, w wybranych przypadkach leczenie chirurgiczne lub radiochirurgia) pozostaje niezadowolająca, a oczekiwany czas przeżycia chorych jest szacowany na 4–6 miesięcy.

Drobnocząsteczkowe TKI *EGFR* stanowią grupę leków o odmiennym mechanizmie działania

i postulowanej wysokiej aktywności w odniesieniu do zmian zlokalizowanych w obrębie OUN. W ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem gruczolaka płuca i przerzutami w OUN — poddawanych wcześniej paliatywnej radioterapii i/lub chemioterapii — obserwowano 10–30% obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz poprawę stanu ogólnego u 30–45% pacjentów [27, 28]. U chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* obserwowano 70% obiektywnych odpowiedzi na leczenie gefitynibem [29]. Cytowane dane dotyczą chorych ze stwierdzoną mutacją w genie *EGFR* i bezobjawowymi przerzutami w OUN, którzy nie byli poddani radioterapii; uzyskano medianę PFS wynoszącą 6 miesięcy i medianę czasu przeżycia wynoszącą ogółem 19,8 miesiąca. Zaobserwowano również, że rokowanie chorych korelowało z rodzajem mutacji, a lepsze wyniki uzyskano u osób z mutacją zlokalizowaną w obrębie eksonu 19 [29]. Sugeruje się również protekcyjne znaczenie leków z grupy TKI *EGFR* w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przerzutów w OUN [30].

W przedstawionej grupie w 2 przypadkach stwierdzono przerzuty w OUN w chwili rozpoznania choroby, a u jednej pacjentki — w trakcie stosowania gefitynibu — zaobserwowano kliniczne objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (jednak wcześniej nie wykonywano badań obrazowych OUN i nie można wykluczyć istnienia zmian przerzutowych jeszcze przed rozpoczęciem leczenia). U wszystkich chorych przeprowadzono paliatywne napromienianie na mózgowie, a następnie obserwowano regresję zmian w obrębie OUN podczas stosowania gefitynibu i ustąpienie objawów neurologicznych. Jedna z chorych kontynuuje leczenie, a kolejnych 2 zmarło z powodu progresji choroby (przy czym tylko w jednym przypadku doszło do progresji zmian również w obrębie OUN po 7 miesiącach od radioterapii i rozpoczęcia leczenia gefitynibem).

Hepatotoksyczność

Szacuje się, że u około 50% chorych w trakcie stosowania gefitynibu dochodzi do wzrostu aktywności transaminaz (u 26% chorych — 3. lub 4. stopień toksyczności wg CTCAE) [17].

Gefitynib jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy CYP3A4-5, CYP1A1 oraz CYP2D6 cytochromu P450, a polimorfizm genów kodujących CYP2D6 jest prawdopodobnie jednym z czynników związanych z hepatotoksycznością leku [31]. Niższa aktywność cytochromu skutkuje wyższym stężeniem gefitynibu w surowicy i zależną od dawki cytotoxycznością. W czasie leczenia

gefitynibem przeciwwskazane jest stosowanie leków blokujących funkcje cytochromu (np. ketokonazolu, worykonazolu lub klarytromycyny). Natomiast wśród leków indukujących aktywność cytochromu, które tym samym zmniejszają stężenie i skuteczność gefitynibu, wymienia się fenytoinę, karbamazepinę, rifampicynę, barbiturany i ziele dziurawca [32]. Ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby jest wyższe u osób z rozpoznaną wcześniej przewlekłą chorobą wątroby lub u nadużywających alkohol. Hepatotoksyczność może być wyrażona jedynie jako podwyższenie aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny, ale opisano również przypadki ostrej niewydolności wątroby. W przypadku wystąpienia toksyczności w 3. lub wyższym stopniu według klasyfikacji CTCAE rekomenduje się czasowe wstrzymanie leczenia do czasu normalizacji parametrów. Można rozważyć wznowienie terapii gefitynibem w początkowej lub zredukowanej dawce. Opisano również chorych, u których gefitynib zastąpiono erlotynibem (z uwagi na nieco inny szlak metaboliczny), co pozwoliło na bezpieczną kontynuację leczenia [33, 34].

Jak wspomniano, w analizowanej grupie chorych hepatotoksyczność obserwowano w 3 przypadkach. Po krótkotrwałym przerwaniu leczenia aktywność transaminaz zmniejszyła się, a chore kontynuowały leczenie w zaplanowanej wcześniej dawce.

Leczenie chorych w podeszłym wieku

Szacuje się, że około 50% chorych z rozpoznaniem NSCLC stanowią osoby, które ukończyły 65. rok życia [35]. Uzasadnia to ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w wymienionej populacji chorych i dotyczy również metod ukierunkowanych molekularnie (w tym stosowanie gefitynibu). Zaobserwowano, że w ogólnej populacji chorych w podeszłym wieku skuteczność gefitynibu nie przewyższa skuteczności winorelbiny, jednak tolerancja leczenia jest istotnie lepsza [36]. U chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* obserwowano 60–65% ORR i poprawę stanu ogólnego u 80% pacjentów, których stopień sprawności przed leczeniem był określany na 3.–4. według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [37]. Mediana PFS wyniosła od 6,5 [37] do 13 miesięcy [35, 36]. Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem, a do najczęstszych powikłań terapii należały wzrost aktywności transaminaz i niedokrwistość [37–39]. Autorzy przytoczonych doniesień postulują, że gefitynib jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną u chorych w podeszłym wieku, również w przypadku gorszego stopnia sprawności.

W prezentowanej grupie chorych mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia gefitynibem wyniosła 65 lat, a 5 chorych ukończyło 70. rok życia. Jak wspomniano, tolerancja leczenia w tej podgrupie była dobra, a mediana PFS w podgrupie chorych w podeszłym wieku wyniosła 14 miesięcy.

Jakość życia

Wiarygodna ocena jakości życia jest nieodłącznym elementem wielu prospektywnych badań z losowym doбором chorych, a ocena wpływu leczenia na jakość życia chorych nierzadko wpływa na ogólną ocenę wartości postępowania. Wśród metod oceny jakości życia należy wymienić kwestionariusze FACT-L (*Functional Assessment Cancer Therapy — Lung*; czynnościowa ocena leczenia przeciwnowotworowego — płuco) oraz LCS (*Lung Cancer Subscale*; podskala oceny raka płuca). Kwestionariusz FACT-L zawiera 5 modułów oceniających emocje chorego, aspekty socjalne, objawy kliniczne oraz ogólne samopoczucie. Skala LCS jest skoncentrowana na dolegliwościach ze strony układu oddechowego. Na podstawie tych danych oceniano jakość życia chorych leczonych gefitynibem, między innymi w badaniu INTEREST oraz w badaniu IPASS. Wykazano przewagę gefitynibu zarówno nad docetakselem, jak i dwulekową chemioterapią opartą na paklitakselu i karboplatynie [22, 40]. U pacjentów ze stwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* leczonych gefitynibem obserwowano istotnie dłuższy czas do wystąpienia nasilenia objawów choroby (15,6 miesiąca v. 3 miesiące u chorych poddawanych chemioterapii); istotnie więcej chorych deklaroowało poprawę jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQL, *health-related quality of life*) [39]. Medianę czasu do poprawy definiowanej na podstawie liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszach (zwiększenie wyniku o 6 pkt. w skali FACT-L i 2 pkt. w skali LCS utrzymujące się przez przynajmniej 21 dni) określono jako wynoszącą 8 dni. Wymieniony parametr analizowano jedynie u chorych leczonych gefitynibem [40].

W przedstawionej grupie chorych nie stosowano kwestionariusza FACT-L. Opierano się jedynie na ocenie stopnia sprawności według skal Karnofsky'go i WHO. Obserwowano również objawy ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, krwiotłucie). Redukcję nasilenia wymienionych objawów u wszystkich chorych obserwowano już w pierwszych tygodniach leczenia.

Wnioski

Przedstawiono grupę 11 chorych z rozpoznaniem uogólnionego NSCLC. Grupa była jednolita przede wszystkim pod względem obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR*, ale również profilu klinicznego (płeć, negatywny wywiad w kierunku palenia tytoniu, morfologiczne rozpoznanie gruczolaka). Obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* była czynnikiem decydującym o wyborze postępowania. Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa i zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi chorych zakwalifikowano do leczenia gefitynibem. Uzyskano 82% ORR, odsetek przeżyć rocznych wyniósł 91%, a mediana PFS osiągnęła 11,4 miesiąca. Przedstawione wyniki są zgodne z informacjami z piśmiennictwa i potwierdzają tezę o skuteczności leków z grupy TKI *EGFR* w populacji kaukaskiej.

Gefitynib stosowany w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością aktywującej mutacji *EGFR* istotnie wydłuża wskaźniki przeżycia i zwiększa odsetki odpowiedzi oraz przeżyć jednorocznych przy jednocześnie dobrej tolerancji leczenia. Nie wykazano korzyści pod postacią wydłużenia przeżycia całkowitego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. <http://85.128.14.124/krn>
2. Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R. i wsp. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. W: Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Onkol. Prakt. Klin. 2011; 7 (supl. B): 70–96.
3. D'Addario G., Früh M., Reck M., Baumann P., Klepetko W., Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2010; 21 (supl. 5): 116–119.
4. Waters J.S., O'Brien M.E. The case for the introduction of new chemotherapy agents in the treatment of advanced non small cell lung cancer in the wake of the findings of The National Institute of Clinical Excellence (NICE). Br. J. Cancer 2002; 87: 481–490.
5. Scagliotti G., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543–3551.
6. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 123–132.
7. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2866–2874.
8. 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.

9. Mok T., Wu Y., Thongprastan S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
10. Tanaka T., Matsuoka M., Sutani A. i wsp. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int. J. Cancer* 2010; 126: 651–655.
11. Rosell R., Moran T., Quertalt C. i wsp. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–967.
12. Marchetti A., Martella C., Felicioni L. i wsp. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 857–865.
13. Langfort R. Kłasyfikacja histopatologiczna raka płuca. *Pol. J. Pathol.* 2010; 1 (supl. 1): 24–33.
14. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. i wsp. 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: 777–784.
15. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. i wsp. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III gefitinib in NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 785–794.
16. 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 (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 2010; 11: 121–128.
17. 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.
18. Han J.Y., Park K., Kim S.W. i wsp. First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1122–1128.
19. Ku G.Y., Haaland B.A., de Lima G. Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung. Cancer* 2011; 74: 469–473.
20. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. i wsp. 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: 2095–2103.
21. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. i wsp. 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: 1589–1597.
22. Kim E.S., Hirsch V., Mok T. i wsp. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.
23. Douillard J.Y., Shepherd F.A., Hirsh V. i wsp. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 744–752.
24. Krawczyk P., Kowalski D.M., Wojaś-Krawczyk K. i wsp. The qualification of docetaxel or erlotinib for second-line therapy should be based on clinical and molecular predictive factors. *Chemotherapy* 2012; 58: 60–69.
25. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomised trials. *Clin. Lung Cancer* 2012; 13: 107–114.
26. Jamal-Hanjani M., Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 938–944.
27. Ceresoli G.L., Cappuzzo F., Gregorc V. i wsp. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1042–1047.
28. Wu C., Li Y.L., Wang Z.M., Li Z., Zhang T.X., Wei Z. Gefitinib as palliative therapy for lung adenocarcinoma metastatic to the brain. *Lung Cancer* 2007; 57: 359–364.
29. Kim K., Lee D.H., Lee J. i wsp. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutations. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (suppl.): abstract 7606.
30. Heon S., Yeap B., Lindeman N., Rabin M., Jackman D., Johnson B. Rates of central nervous system (CNS) metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and somatic EGFR mutations initially treated with gefitinib or erlotinib versus chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (suppl.): abstract 7607.
31. Kijima T., Shimizu T., Nonen S. i wsp. Safe and successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced hepatotoxicity: difference in metabolism as a possible mechanism. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 588–590.
32. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf
33. Takeda M., Okamoto I., Fukuoka M., Nakagawa K. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-related severe hepatotoxicity. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 273–274.
34. Ku G.Y., Chopra A., Lopes Gde L. Jr. Successful treatment of two lung cancer patients with erlotinib following gefitinib-induced hepatotoxicity. *Lung Cancer* 2010; 70: 223–225.
35. Gridelli C., Perrone F., Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 2313–2314.
36. Crino L., Capuzzo F., Zatlok P. i wsp. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (INVITE): a randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4253–4260.
37. Inoue A., Kobayashi K., Usui K. i wsp. 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.
38. Asami K., Koizumi T., Hirai K. i wsp. Gefitinib as first-line treatment in elderly epidermal growth factor receptor-mutated patients with advanced lung adenocarcinoma: results of a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Clin. Lung Cancer* 2011; 12: 387–392.
39. Urugul H., Kishi K., Fujii T. i wsp. Efficacy of gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor gene mutations: a retrospective analysis. *Int. Med.* 2010; 49: 103–107.
40. Thongprasert S., Duffield E., Saijo N. i wsp. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1872–1880.