

---

## Wstęp



Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) poszerzyło istotnie możliwości leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non small cell lung cancer*) w stadium zaawansowanym. Nowe możliwości dotyczą chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub nowotworu z przewagą tkania gruczolakoraka.

Podstawowe znaczenie miało zrozumienie znaczenia wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów zależnych od przez błonowych receptorów rodziny HER (*human epidermal receptor*), których przedstawicielem jest EGFR. Aktywacja EGFR pobudza proces przekazywania sygnałów powodujących nasilenie proliferacji i migracji oraz inwazyjności i innych zjawisk związanych z progresją nowotworu [1]. W praktyce klinicznej wykorzystuje się — przede wszystkim — drobnocząsteczkowe inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR [2]. Ogromny wpływ na odpowiednie wykorzystanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR miało odkrycie w badaniach przedklinicznych predykcyjnego znaczenia aktywujących mutacji w genie *EGFR* [3], co następnie potwierdzono w bardzo wielu badaniach klinicznych [4]. Najczęstszymi mutacjami w genie *EGFR* są delecje w eksonie 19. oraz substytucje w eksonie 21. (łącznie ok. 85% wszystkich mutacji aktywujących w genie *EGFR*). Wspomniane zaburzenia występują u 10–12% osób rasy kaukaskiej oraz 40–50% chorych rasy żółtej z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowych raków płuca [5]. Pacjenci z wymienionymi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* uzyskują lepsze wyniki leczenia pierwszej i drugiej linii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w porównaniu z chemioterapią oraz mają większe szanse na polepszenie jakości życia w związku z mniejszym nasileniem działań niepożądanych w przypadku stosowania leków anty-EGFR. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR należą zmiany skórne i okołopaznokciowe, stany zapalne błon śluzowych oraz biegunka i ogólne osłabienie. Częstość ich występowania w stopniach znacznego nasilenia nie przekracza kilkunastu procent [4]. Poważnie działania niepożądane związane ze stosowaniem leków anty-EGFR (w tym gefitynibu) w praktyce klinicznej obserwuje się z nieco mniejszą częstością niż podczas badań, które były podstawą decyzji rejestracyjnych — wiąże się to z przestrzeganiem zasad wczesnego rozpoznawania powikłań i podejmowaniem odpowiedniego postępowania wspomagającego (np. stosowanie loperamidu w przypadku pojawienia się luźnych stolców lub wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych powstałych w następstwie biegunek).

Korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR dotyczą jedynie paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego raka niepłaskonabłonkowego płuca. Dotychczasowe próby wykorzystania omawianych leków w ramach pooperacyjnego leczenia uzupełniającego lub podczas skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii nie przyniosły rezultatów, ale badania w obu wymienionych wskazaniach powinny być kontynuowane z uwzględnieniem obecnego stanu wiedzy na temat uwarunkowań molekularnych w NSCLC. Wyjaśnienia wymaga również kwestia skuteczności leczenia gefitynibem i pozostałymi inhibitorami tyrozynowej kinazy EGFR u chorych z obecnością niektórych spośród tak zwanych nietypowych mutacji w genie *EGFR*, na co wskazują wyniki wstępnych obserwacji [6]. Istotnym zagadnieniem jest wreszcie właściwe wykorzystanie omawianych leków (w tym gefitynibu) u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz optymalizacja postępowania w przypadku powolnej progresji choroby podczas stosowania inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (szczególnie dotyczy to chorych z pojedynczymi ogniskami nowotworowej progresji).

W obecnym suplemencie przedstawiono kliniczne przykłady wykorzystania gefitynibu w leczeniu chorych na NSCLC. Opisy przypadków odnoszą się do typowych zastosowań gefitynibu i zagadnienia tolerancji leczenia anty-EGFR oraz nawiązują do sytuacji będących nadal przedmiotem naukowej dyskusji.

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Piśmiennictwo

1. Citri A., Yarden Y. EGF-ERRB signalling: towards the systems level. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006; 7: 505–516.
2. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2787–2799.
3. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. i wsp. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129–2139.
4. Haaland B., Tan P.S., de Castro G., Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 805–811.
5. Rosell R., Moran T., Queralt C. i wsp. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–967.
6. Watanabe S., Minegishi Y., Yoshizawa H. i wsp. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 189–194.