

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca

EGFR tyrosine kinase inhibitors in the treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

dr med. Renata Duchnowska
 Klinika Onkologii
 Wojskowego Instytutu Medycznego
 ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 681 71 10
 Faks: +48 (22) 681 84 37
 e-mail: rdtt@wp.pl

STRESZCZENIE

Mózg stanowi częstą lokalizację przerzutów w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Rokowanie w NDRP z przerzutami do mózgu jest złe, a jakość życia niska. Standardowe metody paliatywnego leczenia przerzutów do mózgu w NDRP — chirurgia i radioterapia — pozwalają na zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych, natomiast chemioterapia ma niewielkie znaczenie. W ostatnich latach pewne nadzieje budzą leki celowane z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 1 (EGFR-1) — gefitynib i erlotynib. Dotychczasowe piśmiennictwo na ten temat zawiera głównie opisy pojedynczych przypadków oraz wyniki badań przeprowadzonych wśród niewielkich grup chorych. Większość doniesień obejmuje wyselekcjonowane kategorie chorych, z przewagą kobiet i Azjatów. Zazwyczaj TKI stosowano po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, a stan sprawności chorych był mierny i występowały u nich typowe objawy neurologiczne. Ocenę skuteczności TKI w odniesieniu do przerzutów mózgowych utrudnia brak jednolitych kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz potencjalny wpływ innych metod leczenia. Niezależnie od tego dotychczasowe wyniki wskazują, że TKI EGFR wykazują pewną aktywność w leczeniu przerzutów do mózgu w wybranych kategoriach NDRP. Co ważne, odpowiedź na leczenie u wrażliwych chorych występuje szybko, a kontrola objawów neurologicznych utrzymuje się względnie długo. Wydaje się, że odpowiedź na leczenie TKI jest uwarunkowana swoistymi czynnikami genetycznymi zarówno guza, jak i chorego, ale wiedza na ten temat jest ograniczona.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, przerzuty do mózgu, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, gefitynib, erlotynib

ABSTRACT

Brain is a frequent site of relapse in non-small cell lung cancer (NSCLC). Patients with brain metastases have bad prognosis and poor quality of life. Standard palliative methods used in brain metastases — surgery and radiotherapy allow for relieving neurological symptoms, whereas the role of chemotherapy is limited. More recently, some hope has been raised in relation to the use of targeted therapy including small-molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of epidermal growth factor receptor (EGFR) — gefitinib and erlotinib. Current knowledge on this topic is based mainly on case reports and studies including small series of patients. Most of the studies included selected groups of patients, typically females and Asians. Usually TKIs were used in patients relapsing after previous platinum-based chemotherapy, with poor-performance status and neurological symptoms. Efficacy of TKIs in brain metastases is difficult to assess

due to lack of uniform response criteria and potential impact of other therapies. Nevertheless, results to date suggest some activity of TKIs in selected populations of NSCLC patients with brain relapse. Of note, in sensitive patients response occurs early, and the control of neurological symptoms is relatively long-lasting. The response to TKIs is likely to be dependent on specific genetic characteristics of both tumor and patient, but the knowledge on this issue is limited.

Key words: non-small cell lung cancer, brain metastasis, tyrosine kinase inhibitors, gefitinib, erlotinib

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 3: 92–98

Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w większości uprzemysłowionych krajów świata. W Polsce co roku umiera z tego powodu około 20 000 osób [1]. Około 85% wszystkich nowotworów płuca stanowią raki niedrobnokomórkowe (NDRP) — płaskonabłonkowy, gruczolowy i wielkokomórkowy. Do radykalnego leczenia chirurgicznego, które jest w tej grupie postępowaniem z wyboru, kwalifikuje się jedynie około 20% chorych; u pozostałych nie można przeprowadzić zabiegu z powodu zaawansowania nowotworu lub współistniejących chorób. Najczęstszą formą niepowodzenia leczenia NDRP, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.

Udział objawowych przerzutów do mózgu w przebiegu NDRP wynosi 10–37% [2–4]. Około 25–30% spośród tych przerzutów stwierdza się już w momencie rozpoznania NDRP [5, 6]. Ryzyko przerzutów do mózgu w przebiegu w NDRP jest większe u chorych w młodszym wieku [7–12] oraz w większym stopniu zaawansowania miejscowego i regionalnego [8, 9, 12, 13]. Spośród trzech postaci histologicznych NDRP przerzuty do mózgu najczęściej występują w gruczolakoraku [10, 12, 13]. Udział tego typu histologicznego wśród ogółu raków płuca wzrasta, co wiąże się ze zmianą składu dymu tytoniowego w wyniku powszechnego stosowania filtrów papierosowych (małe cząstki łatwiej przedostają się do obwodowych partii płuc). Niezależnie od tego zwiększenie czułości technik diagnostycznych pozwala obecnie wykrywać małe, położone obwodowo ogniska NDRP, typowe dla gruczolakoraka.

Rokowanie u chorych na NDRP z przerzutami do mózgu jest złe i zależy między innymi od stanu ogólnego chorego, liczby ognisk i ich lokalizacji, kontroli pozamózgowych ognisk choroby oraz zastosowanego leczenia [14]. U tych chorych także często występuje wiele dolegliwości obniżających jakość życia. Standardowe metody stosowane w paliatywnym leczeniu przerzutów do mózgu w NDRP — chirurgia i radioterapia — pozwalają na zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych, natomiast chemioterapia ma niewielkie znaczenie. Pewne nadzieje budzą natomiast leki celowane z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) — gefitynib

(Iressa®) i erlotynib (Tarceva®), których działanie wiąże się z zahamowaniem funkcji enzymu stanowiącego wewnątrzkomórkową domenę receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 1 (EGFR-1, *epidermal growth factor receptor type 1* lub HER1).

W niniejszej pracy przedstawiono rolę TKI EGFR w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu NDRP. Przeglądu doniesień obejmujących opisy przypadków, zestawienia retrospektywne i prospektywne badania kliniczne dokonano na podstawie bazy piśmiennictwa *Medline* (hasła: *brain metastases, non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, EGFR*).

Wyniki leczenia z zastosowaniem TKI w przerzutach do mózgu

Większość doniesień dotyczących zastosowania TKI w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu NDRP stanowią opisy pojedynczych przypadków [15–27]. W doniesieniach tych, w odróżnieniu od typowego składu demograficznego chorych na NDRP, przeważają kobiety z rozpoznaniem gruczolakoraka (16 spośród 18 opisanych przypadków), a większość prac pochodzi z krajów dalekowschodnich — Chin i Japonii. Prawdopodobnie jest to pochodna względnie wysokiego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie TKI w tych kategoriach chorych [28–30]. W poszczególnych doniesieniach stosowano zarówno gefitynib, jak i erlotynib. Poza 4 przypadkami, w których TKI stosowano w pierwszej linii leczenia, chorzy zazwyczaj otrzymywali wcześniej przynajmniej jedną linię chemioterapii zawierającą pochodne platyny. Stan sprawności większości pacjentów był zły [3–4 stopień według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)], stwierdzano u nich także typowe objawy neurologiczne. W ocenie odpowiedzi na leczenie stosowano tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny, jednak w żadnym z opisanych przypadków nie podano kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie. Można jednak przypuszczać, że stosowano kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) lub *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), których przydatność w ocenie efektu leków celowanych (zwłaszcza TKI) w odniesieniu do przerzutów do mó-

zgu oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego jest dyskusyjna. Wielu chorych przed zastosowaniem TKI poddawano napromienianiu mózgu, przy czym czas od jego ukończenia do rozpoczęcia leczenia TKI zawarty był w szerokich granicach od 0 do 12 miesięcy. Z tego powodu w niektórych przypadkach nie można wykluczyć opóźnionego wpływu radioterapii na uzyskane wyniki. W opisach poszczególnych chorych brakuje często informacji o równoczesnym lub późniejszym stosowaniu innych form leczenia objawowego, w tym zwłaszcza kortykosteroidów. Leki te, zmniejszając obrzęk mózgu w wyniku uszczelnienia bariery krew-mózg, zmniejszają nasilenie objawów neurologicznych i mogą wpływać na wyniki badań obrazowych [31]. W sposób naturalny opisane przypadki kliniczne dotyczą chorych, u których osiągnięto remisję ognisk nowotworu w mózgu; nie pozwala to zatem obiektywnie ocenić wartości TKI w odniesieniu do ogółu chorych. W niektórych opisach zwraca jednak uwagę szybkość — nawet po tygodniu — odpowiedź na leczenie, co zwłaszcza u chorych w złym stanie ogólnym i z obecnością objawów neurologicznych ma istotne znaczenie [15–27]. Czas trwania odpowiedzi zawarty był w granicach 5–36 miesięcy, przy wyliczonej z poszczególnych doniesień medianie wynoszącej 9,5 miesiąca. W trzech doniesieniach gefitynib i erlotynib stosowano naprzemiennie w kolejnych liniach leczenia i każdorazowo uzyskiwano odpowiedź, która jednak była coraz krótsza [21–23].

Opisy pojedynczych przypadków wskazujące na aktywność TKI w odniesieniu do przerzutów do mózgu w przebiegu NDRP stały się przesłanką do przeprowadzenia prospektywnych analiz większych grup chorych (tab. 1) [32–36]. Objęły one łącznie 131 chorych, przy czym — podobnie jak w odniesieniu do opisów pojedynczych przypadków — pochodziły głównie z ośrodków w Japonii i Chinach, a dominującym typem histologicznym był gruczolakorak. W leczeniu stosowano gefitynib w dawce dobowej 250 mg. Stan sprawności chorych w skali WHO zawierał się w granicach 0–4, a kryterium kwalifikacji do leczenia TKI była progresja nowotworu po wcześniejszym leczeniu lub pierwotnie rozpoznane przerzuty w mózgu. Odsetek chorych poddanych paliatywnej radioterapii na obszar mózgu wahał się w poszczególnych doniesieniach w granicach 43–65%, a odstęp pomiędzy radioterapią a początkiem stosowania TKI wynosił od 2 tygodni do 10 miesięcy. Poza 6 przypadkami, w których TKI stanowiły pierwsze leczenie systemowe, większość chorych wcześniej otrzymała chemioterapię zawierającą pochodne platyny. W ocenie odpowiedzi na leczenie stosowano kryteria RECIST, natomiast w większości doniesień nie podano informacji na temat równoczesnego leczenia objawowego, w tym z udziałem kortykosteroidów.

Wśród odpowiedzi uzyskanych pod wpływem TKI w obrębie przerzutów do mózgu przeważały częściowe

remisje; całkowitą remisję stwierdzono jedynie u 2 chorych (1,5%) [32, 34]. Byli to mężczyźni leczeni z zastosowaniem gefitynibu, u których wcześniej przeprowadzono radioterapię na obszar mózgu, z równoczesną częściową regresją pozamózgowych ognisk nowotworu pod wpływem stosowania TKI. W jednym przypadku było to pojedyncze ognisko przerzutowe w przebiegu płaskonabłonkowego raka płuca, w drugim — gruczolakorak, bez informacji na temat liczby przerzutów. Odpowiedź na leczenie wahała się w poszczególnych doniesieniach w granicach 10–60%, a kontrola ognisk przerzutowych w mózgu, obejmująca dodatkowo ich stabilizację, wynosiła 27–100%. Co ważne, odpowiedź na TKI występowała na ogół szybko — już w pierwszych 4 tygodniach [32–36], a leczenie było dobrze tolerowane — tylko w kilku przypadkach przerwano je z powodu toksyczności wątrobowej lub skórnej [32]. Inne działania niepożądane (np. śródmiąższowe zapalenie płuc, zmęczenie lub brak apetytu) występowały u kilku procent chorych [33, 34, 36]. Poprawę stanu ogólnego stwierdzono u około 30–40% chorych, w tym kontrolę objawów neurologicznych aż u 45–63%, przy braku toksyczności neurologicznej. Mediana odpowiedzi na leczenie zawierała się w granicach 3–15 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 1,8–24 miesięcy. W większości przypadków kontrola objawów neurologicznych utrzymywała się aż do zgonu [32–36].

Jedno z doniesień dotyczyło zastosowania TKI w pierwszej linii leczenia bezobjawowych przerzutów do mózgu [37]. Podobnie jak w odniesieniu do wcześniej omawianych prac obejmowało ono wyselekcjonowane grupy chorych rasy żółtej, w przeważającej większości niepalących kobiet i z postacią histologiczną gruczolakoraka. W tak wyselekcjonowanej grupie pod wpływem gefitynibu lub erlotynibu uzyskano aż 74% odpowiedzi w obrębie ognisk przerzutowych w mózgu, przy medianie zarówno czasu przeżycia, jak i czasu do progresji ognisk mózgowych wymagającej leczenia miejscowego w granicach 19 miesięcy. Interesujące, że zastosowanie radioterapii na obszar mózgu nie miało istotnego wpływu na czas do progresji i czas całkowitego przeżycia. Wyniki tego badania należy jednak interpretować z dużą ostrożnością ze względu na małą liczbę chorych i ich selektywny dobór.

Czynniki związane ze skutecznością leczenia przerzutów do mózgu z zastosowaniem TKI

Dotychczas u chorych na NDRP z przerzutami do mózgu nie udało się wyodrębnić klinicznych czynników predycyjnych pozwalających przewidzieć korzyść kliniczną związaną z leczeniem TKI. Remisja występowała nieco częściej u osób w starszym wieku

Tabela 1. Grupy chorych z przerzutami do mózgu w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczone gefitynibem (250 mg/d.). W ocenie odpowiedzi stosowano kryteria Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

Table 1. Series of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with brain relapse administered gefitinib (250 mg/d). Response was assessed using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria

Autor [poz. piśm.]	N	Wiek (zakres)	Populacja	Płeć K/M	AC (%)	ON (%)	PS	Badania obrazowe	Radioterapia mózgu	Mediana czasu pomiędzy RT a TKI (zakres; mies.)	CR	PR	SD	RR/DCR (%)	MDR/MOS (mies.)
Namba [32]	15	63 (41–76)	J	6/9	73	53	0–2	MRI	9/15 WBRT i/lub RS	1,7 (0,8–9,9)	1	8	2	60/73	8,7/8,3
Ceresoli [33]	41	62 (42–78)	E	12/29	66 (10 z BAC)	22	≤ 2	CT/MRI	18/41 WBRT	7,1	0	4	7	10/27	1,5/5
Hotta [34]	14	58 (29–73)	J	7/7	86	NR	1–4	CT	6/14 WBRT	2,0 (0,4–7,1)	1	5	8	43/100	8,8/NR
Chiu [35]	21	62 (39–75)	Ch	7/14	71	NR	0–4	CT/MRI	9/21 WBRT	4	03	43	23	50/75	5,2/9,9
Wu [36]	40	58 (34–76)	Ch	18/22	100	100	0–4	MRI	17/40 WBRT; 3/40 RS; 6/40 WBRT + RS	4 (3–10)	0	13	18	33/78	9/15

N — liczba chorych; J — japońska; E — europejska; Ch — chińska; K — mężczyzna; M — kobieta; AC (adenocarcinoma) — gruczolakorak; BAC (bronchioloalveolar carcinoma) — rak oskrzelikowo-pęcherzykowy; ON — objawy neurologiczne; PS (performance state) — stan sprawności według skali WHO; WBRT (whole brain radiotherapy) — radioterapia obejmująca cały mózg; SR (stereotactic radiotherapy) — radioterapia stereotaktyczna; TKI (tyrosine kinase inhibitor) — inhibitory kinazy tyrozynowej; CR (complete regression) — całkowita regresja; PR (partial regression) — częściowa regresja; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; RR (response rate) — odpowiedź na leczenie; DCR (disease control rate) — odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD); MDR (median duration of response) — mediana czasu odpowiedzi; MOS (median overall survival) — mediana czasu całkowitego przeżycia; mies. — miesiące.

i u kobiet [34, 36]. Jednocześnie ryzyko przerzutów o tej lokalizacji w przebiegu NDRP jest większe u młodszych chorych [7–12, 35, 38, 39], co może wynikać z bardziej szczegółowej diagnostyki w tej grupie wiekowej [40]. Innymi korzystnymi czynnikami związanymi z odpowiedzią na TKI w przerzutach mózgowych było rozpoznanie gruczolakoraka i — w jednym badaniu — wcześniejsza radioterapia na obszar mózgu [33, 35]. Z kolei dłuższy czas do progresji i czas całkowitego przeżycia u chorych leczonych TKI wiązały się ze stanem sprawności (PS, *performance state*) — 0/1, postacią histologiczną gruczolakoraka, młodszy wiekiem i ograniczonym zaawansowaniem innych ognisk przerzutowych nowotworu [33, 35, 36], a w niektórych badaniach — także płcią żeńską i wcześniejszą radioterapią na obszar mózgu [36].

Predykcyjne znaczenie zaburzeń molekularnych w odniesieniu do leczenia TKI przerzutów do mózgu oceniono tylko w kilku doniesieniach [21–25]. Stwierdzono, że odpowiedź na leczenie wiązała się z wysoką lub średnią ekspresją EGFR na poziomie białka, wysoką polisomią lub mutacjami w obrębie egzonów 18.–21. genu *EGFR*, a także polimorfizmami Q787Q i T903T.

U chorych z mutacją L858R i delecją w egzonie 19. odpowiedź w obrębie ognisk mózgowych nowotworu na leczenie gefitynibem i erlotynibem sięgała 75–100% [41, 42]. Z kolei wiadomo, że czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie TKI w obrębie ognisk pozamózgowych jest liczba kopii genu *EGFR* oceniona metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), mutacje genu *EGFR* i ekspresja jego białkowego produktu [43–47]. Ze względu na heterogenność nowotworu zaburzenia te w obrębie przerzutów do mózgu i w innych ogniskach choroby mogą się różnić [48]. Być może tym właśnie uwarunkowana jest obserwowana w niektórych doniesieniach mieszana odpowiedź na TKI, czyli regresja w ogniskach pozamózgowych przy jej braku w obrębie mózgu i odwrotnie [49]. Innymi prawdopodobnymi mechanizmami odmiennej odpowiedzi na leczenie TKI przerzutów mózgowych i pozamózgowych może być różna biodostępność tych leków w różnych lokalizacjach, po części związana z wcześniejszym leczeniem.

Gefitynib i erlotynib, dzięki swojej niskiej masie cząsteczkowej, dobrze przenikają do tkanek. Równocześnie jednak są one substratami dla białek oporności stanowiących element bariery krew–mózg, a osiągnięcie stężenia terapeutycznego w obrębie mózgu wymaga znacznego zwiększenia ich dawki [50–52]. U szczurów, które cechuje zbliżona do ludzkiej przepuszczalność bariery krew–mózg, nie wykazano w mózgu szybkiego wzrostu stężenia gefitynibu związanego z izotopem ^{14}C w ciągu 2 godzin od doustnego podania leku [53], podczas gdy u myszy skuteczność leku w odniesieniu do przerzutów do mózgu była wysoka [54]. Wię-

szość chorych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP otrzymuje chemioterapię, która może zmieniać fenotyp nowotworu, w tym między innymi zwiększać jego zależność od szlaku EGFR [55]. Podobnie promieniooporność ognisk mózgowych nowotworu może pośrednio świadczyć o ekspresji EGFR, a jednocześnie być celem dla TKI [56, 57]. Jednocześnie równoległe zastosowanie TKI i radioterapii może nasilać miejscową toksyczność leczenia [58].

Nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych

Szczególnością postacią przerzutów do mózgowia jest nowotworowe zajęcie opon mózgowych. Ta lokalizacja NDRP wiąże się ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Do zajęcia opon mózgowych dochodzi również w trakcie leczenia TKI, prawdopodobnie wskutek przedstawionej wcześniej niewielkiej biodostępności tej grupy leków w obrębie mózgowia [49]. Piśmiennictwo dotyczące roli TKI w nowotworowym zajęciu opon mózgowych jest bardzo ubogie. W jednym z doniesień w wyselekcjonowanej grupie niepalących chorych z postacią histologiczną gruczolakoraka lub obecnością mutacji genu *EGFR* zwiększenie dawki gefitynibu do maksymalnej tolerowanej dawki lub zastosowanie erlotynibu w przypadku progresji w trakcie leczenia gefitynibem pozwoliło na zmniejszenie nasilenia objawów neurologicznych u 9 spośród 11 leczonych chorych [59].

W tym badaniu wydłużenie przeżycia chorych było jednak prawdopodobnie bardziej związane z kontrolą pozamózgowych ognisk choroby niż z odpowiedzią w obrębie mózgowia. Uwagę zwraca jednak korzyść związana ze zwiększenia dawki gefitynibu oraz brak pełnej krzyżowej oporności pomiędzy gefitynibem i erlotynibem, potwierdzająca wyniki wcześniejszych obserwacji [22, 27, 60–62].

Podsumowanie

Dotychczasowy stan badań wskazuje, że drobnocząsteczkowe TKI hamujące szlak receptora EGFR wykazują aktywność w leczeniu przerzutów do mózgu w wybranych kategoriach NDRP. Istotne wydaje się, że odpowiedź na leczenie u wrażliwych chorych występuje szybko, a kontrola objawów neurologicznych utrzymuje się względnie długo. Ocenę skuteczności TKI w tej lokalizacji nowotworu utrudnia jednak brak jednolitych kryteriów odpowiedzi na leczenie oraz potencjalny wpływ innych — niekiedy stosowanych równocześnie — metod leczenia. Osiągnięcie stężenia terapeutycznego danego leku w obrębie mózgu jest uwarunkowane wieloma czynnikami fizyko-chemicznymi,

wśród których szczególnie istotna jest jego masa cząsteczkowa (jedynie substancje o masie cząsteczkowej poniżej 400 Da mogą swobodnie przenikać barierę krew–mózg drogą biernej dyfuzji). Przenikanie leków przez barierę krew–mózg zależy jednak także od innych parametrów fizyko-chemicznych, takich jak ładunek elektryczny, rozpuszczalność w tłuszczach czy funkcja białek związanych z opornością na dany lek [50, 51, 63–65]. Ponadto w utrzymaniu stężenia terapeutycznego w obrębie mózgu istotna jest dawka i klirens leku. Wydaje się, że odpowiedź na leczenie TKI jest także uwarunkowana swoistymi czynnikami genetycznymi zarówno guza, jak i chorego, ale dotychczasowa wiedza na ten temat jest ograniczona. Niezależnie od uzyskano postępu systemowe leczenie przerzutów do mózgu w przebiegu NDRP pozostaje nadal wyzwaniem.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej, Warszawa 2008.
2. Yano T., Yokoyama H., Inoue T. i wsp. The first site of recurrence after complete resection in non-small-cell carcinoma of the lung. Comparison between pN0 disease and pN2 disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994;108: 680–683.
3. Pokoi K., Miyazawa N., Arai T. Brain metastasis in resected lung cancer: value of intensive follow-up with computed tomography. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 546–550.
4. Younes R.N., Gross J.L., Deheinzeln D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest* 1999; 115: 1487–1488.
5. Yawn B.P., Wollan P.C., Schroeder C., Gazzuola L., Mehta M. Temporal and gender related trends in brain metastases from lung and breast. *Minn. Med.* 2003; 86: 32–37.
6. Olak J., Ferguson M.K. Surgical management of second primary and metastatic lung cancer. W: Pass H.I. (red.) *Lung cancer: principles and practice.* Lipincott-Raven, Philadelphia 2000: 730–741.
7. Schouten L.J., Ruten J., Huveneers H.A.M. i wsp. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698–2705.
8. Jacobs R.H., Awan A., Bitran J.D. i wsp. Prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. A possible role. *Cancer* 1987; 59: 2016–2019.
9. Ceresoli G.L., Reni M., Chipisa G. i wsp. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002; 95: 605–612.
10. Robnett T.J., Machtay M., Stevenson J.P. i wsp. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1344–1349.
11. Tang S.G., Lin F.J., Leung W.M. Impact of prophylactic cranial irradiation in adenocarcinoma of the lung. *J. Formos Med. Assoc.* 1993; 92: 413–419.
12. Bajard A., Westeel V., Dubiez A. i wsp. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2004; 45: 317–323.
13. Andre F., Grunenwald D., Pujol J.L. i wsp. Patterns of relapse of N2 non small-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001; 91: 2394–2400.
14. Gaspard L., Scott C., Rotman M. i wsp. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 745–751.
15. Takahashi H., Ohri T., Ebihara S., Yamada M., Sasaki H. Effect of gefitinib (ZD1839) on metastatic brain tumour. *Lung Cancer* 2004; 43: 371–372.
16. Villano J.L., Mauer A.M., Vokes E.E. A case study documenting the anticancer activity of ZD1839 (Iressa) in the brain. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 656–658.
17. Papat S., Hughes S., Papadopoulos P., Wilkins A. i wsp. Recurrent responses to non-small cell lung cancer brain metastases with erlotinib. *Lung Cancer* 2007; 56: 135–137.
18. Fujiwara K., Kiura K., Ueoka H., Tabata M., Hamasaki S., Tanimoto M. Dramatic effect of ZD1839 ("Iressa") in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2003; 40: 73–76.
19. Cappuzzo F., Calandri C., Bartolini S., Crino L. ZD 1839 in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer (NDRP): report of four cases. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 246–247.
20. Nishi N., Kawai S., Yonezawa T., Fujimoto K., Masui K. Effect of gefitinib on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neurol. Med. Chir.* 2006; 46: 504–507.
21. Gounant V., Wislez M., Poulot V. Subsequent brain metastasis responses to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a patient with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 58: 425–428.
22. Choong N.W., Dietrich S., Seiwert T.Y. i wsp. Gefitinib response of erlotinib refractory lung cancer involving meningitis role of EGFR mutation. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3: 50–57.
23. Hashimoto N., Imaizumi K., Honda T. i wsp. Successful re-treatment with gefitinib for carcinomatous meningitis as disease recurrence of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53: 387–390.
24. Lai C.S.L., Boshoff C., Falozon M., Lee S.M. Complete response to erlotinib treatment in brain metastases from recurrent NSCLC. *Thorax* 2006; 61: 91.
25. Ishida A., Kanoh K., Nishisaka T. i wsp. Gefitinib as a first line of therapy in non-small cell lung cancer with brain metastases. *Int. Med.* 2004; 43: 718–720.
26. Fekrazad M.H., Ravindranathan M., Jones D.V. Jr. Response of intracranial metastases to erlotinib therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5024–5026.
27. Wagner M., Besse B., Balleyguier C., Soria J.C. Leptomeningeal and medullary response to second line erlotinib in lung adenocarcinoma. *J. Thor. Oncol.* 2008; 3: 677–679.
28. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. i wsp. Multinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2237–2246.
29. Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S. i wsp. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
30. Shepherd F.A., Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
31. Koehler P.J. Use of corticosteroids in neuro-oncology. *Anticancer Drugs* 1995; 6: 19–33.
32. Namba Y., Kijima T., Yokota S. i wsp. Gefitinib in patients with brain metastases from non small lung cancer: review of 15 clinical cases. *Clin. Lung Cancer* 2004; 6: 123–128.
33. 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.
34. Hotta K., Kiura K., Ueoka H. i wsp. Effect of gefitinib ("Iressa", ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46: 255–261.
35. Chiu C.H., Tsai C.M., Chen Y.M., Chiang S.C., Liou J.L., Perng R.P. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer* 2005; 47: 129–138.
36. 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.
37. Kim J.E., Lee D.H., Choi Y., Yoon D.H., Kim S.W., Suh C., Lee J.S. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 2009, doi:10.1016/j.lungcan.2008.12.011.
38. Gridelli C., Maione P., Castaldo V. i wsp. Gefitinib in elderly and unfit patients affected by advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 1827–1829.
39. Sorensen J.B., Hansen H.H., Hansen M. i wsp. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk group and prognosis. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 1474–1480.
40. De Rijke J.M. (INICJAŁ?), Schouten L.J., Schouten H.C. i wsp.

- Age specific differences in the diagnostic and treatment of cancer patients aged 50 years and older in Middle and South Limburg. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 677–685.
41. Inoue A., Suzuki T., Fukuhara T. i wsp. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy naive patients with advanced non small lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3340–3346.
 42. Paz-Ares L., Snchez J.M., Garcia-Velasco A. i wsp. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer (NDRP) patients with mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 369s.
 43. Cappuzzo F., Hirsch F.R., Rossi E. i wsp. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 643–655.
 44. Hirsch F., Varella-Garcia M., Hirsch F.R. i wsp. Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 752–760.
 45. Tsao M.S., Sakurada A., Lynch T.J. i wsp. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 133–144.
 46. Takano T., Ohe Y., Sakamoto H. i wsp. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6829–6837.
 47. Dziadziuszko R., Witta S.E., Cappuzzo F. i wsp. Epidermal growth factor receptor messenger RNA expression, gene dosage, and gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3078–3784.
 48. Eberhard D.A., Giaccone G., Johnson B.E. Biomarkers of response to epidermal growth factor inhibitors in non-small-cell lung cancer working group: standardization for use in the clinical trial setting. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 983–994.
 49. Omuro A.M., Kris M.G., Miller V.A. i wsp. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer* 2005; 103: 2344–2348.
 50. Breedveld P., Plum D., Cipriani G. i wsp. The effect of Bcrp1 (Abcg2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinib mesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer resistant protein and P-glicoprotein inhibitors to enable the brain penetration of imatinib in patients. *Cancer Res.* 2005; 65: 2577–2582.
 51. Deeken J.F., Loscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and trojan horses. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 1663–1674.
 52. Jackman D.M., Holmes A.J., Linderman N. i wsp. Response and resistance in a non-small cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4517–4520.
 53. Barker A.J., Gibson K.H., Grundy W. i wsp. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; 11: 1911–1914.
 54. Heimberger A.B., Learn C.A., Archer G.E. i wsp. Brain tumors in mice are susceptible to blockade of epidermal growth factor receptor (EGFR) with the oral, specific, EGFR-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa). *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 3496–3502.
 55. Perez-Soler R. (INICJAŁ), Dai Q., Ling Y.H. i wsp. Molecular mechanisms of sensitivity and resistance to the HER1/EGFR-tyrosine kinase inhibitors erlotinib (Tarceva). *Lung Cancer* 2003; 41: S72.
 56. Liang K., Ang K.K., Milas L. i wsp. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57: 246–254.
 57. Milas L., Fan Z., Mason K. i wsp. Role of epidermal growth factor receptor and its inhibition in radiotherapy. W: Nieder C., Milas L., Ang K.K. (red.). *Modification of radiation response: cytokines, growth factors and other biological targets.* Springer, Berlin 2003: 189–204.
 58. Huang Y.J., Liu S.F., Wang C.J. i wsp. Exacerbated radiodermatitis and bilateral subdural hemorrhage after whole brain irradiation combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 59: 407–410.
 59. Yi H.G., Kim H.J., Kim Y.J. i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer* 2008, doi:10.1016/j.lungcan.2008.10.016.
 60. Cho B.C., Im C.K., Park M.S. i wsp. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2528–2533.
 61. Chang J.W., Chou C.L., Huang S.F. i wsp. Erlotinib response of EGFR-mutant gefitinib-resistant non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 58: 414–417.
 62. Lee D.H., Kim S.W., Suh C., Yoon D.H., Yi E.J., Lee J.S. Phase II study of erlotinib as a salvage treatment for non-small-cell lung cancer patients after failure of gefitinib treatment. *Ann. Oncol.* 19: 2039–2042.
 63. Pardridge W.M. Blood brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Mol. Interv.* 2003; 3: 90–105–151.
 64. Löscher W., Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog. Neurobiol.* 2005; 76: 22–76.
 65. Löscher W., Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6: 591–602.