

Nieodwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów rodziny naskórkowego czynnika wzrostu – nowa, obiecująca strategia terapeutyczna

Irreversible tyrosine kinase inhibitors of epidermal growth factor receptors family – a new, promising therapeutic strategy

prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki

*Oddział Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
Kierownik Oddziału: prof. nadzw. dr hab. n. med. Małgorzata Litwiniuk*



STRESZCZENIE

Inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów rodziny naskórkowego czynnika wzrostu (ErbB) znalazły miejsce w rutynowej praktyce klinicznej. Niestety, u części chorych nie stwierdza się odpowiedzi na leczenie pomimo istnienia czynników predykcyjnych, a u tych, którzy odnoszą korzyść terapeutyczną, nieuchronnie rozwija się oporność. Dokładne badanie funkcjonowania receptorów błonowych i związanych z nimi szlaków sygnałowych wykazało, że nietrwała blokada receptorów ErbB jest jedną z przyczyn rozwoju oporności na terapię ukierunkowane molekularnie. Ten wniosek stał się podstawą stworzenia nieodwracalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych receptorów rodziny ErbB. W wyniku całkowitej i nieodwracalnej blokady tych receptorów błonowych dochodzi do zahamowania aktywności szlaków sygnałowych warunkujących wzrost i progresję procesu nowotworowego. W niniejszym artykule omówiono znaczenie nieodwracalnej blokady receptorów rodziny ErbB oraz dane dotyczące efektywności tych leków w warunkach klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: nieodwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych, rak piersi, rak płuca, HER2, EGFR

ABSTRACT

Inhibitors of tyrosine kinase residues of epidermal growth factor receptor family (ErbB) have become a treatment of choice in many tumor types. However, even in the presence of predictive factors some patients completely do not benefit from this kind of therapy and basically all responding patients will ultimately develop resistance. Detailed characterization of function and signaling of ErbB receptors revealed that reversible blockade of those receptors represented one of potential escape mechanisms from this particular molecular intervention. Following this observation has several companies generated a novel class of drugs – irreversible ErbB-receptors tyrosine kinase inhibitors. Preclinical and clinical research demonstrated that complete and irreversible blockade of ErbB receptors efficiently inhibited signaling pathways responsible for growth and progression of malignant process leading to objective responses in advanced cancer patients. This article aims to review promising clinical data on the use of irreversible tyrosine kinasase inhibitors in various malignancies with a special focus on lung and breast cancer.

KEY WORDS: irreversible TKI inhibitors, breast cancer, lung cancer, HER2, EGFR

WSTĘP

Transformacja nowotworowa zachodząca w ludzkich nowotworach jest wieloetapowym procesem uwarunkowanym licznymi zaburzeniami genetycznymi. W ich konsekwencji dochodzi do modyfikacji fizjologicznych procesów komórkowych, w tym: proliferacji, kontroli cyklu komórkowego, zahamowania apoptozy, stymulacji migracji i inwazyjności. Rodzina receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (ERBB) obejmuje cztery rodzaje receptorów błonowych: EGFR, HER2, HER3, HER4 (ErbB1, 2, 3, 4) [1].

Fizjologiczna aktywacja większości receptorów z rodziny ErbB uwarunkowana jest przyłączeniem liganda do zewnątrzkomórkowej domeny receptora. Przyłączenie liganda zmienia konformację receptora na aktywną, która warunkuje możliwość tworzenia homo- lub heterodimerów w obrębie rodziny receptorów ErbB. Inaczej niż w przypadku pozostałych członków rodziny ErbB aktywacja receptora HER2 nie wymaga przyłączenia liganda, gdyż HER2 znajduje się permanentnie w aktywnej konformacji [2]. Powstanie homo- lub heterodimera warunkuje aktywację kinaz tyrozynowych w obrębie domen cytoplazmatycznych receptorów i umożliwia inicjację przekazywania sygnału do wnętrza komórki.

Receptor HER3 nie wykazuje aktywności kinazy tyrozynowej, a jedynie po pobudzeniu odgrywa rolę partnera w procesie dimeuryzacji dla innych receptorów rodziny ErbB [2]. Konsekwencją pobudzenia określonych ścieżek sygnałowych jest stymulacja ekspresji genów, których produkty kontrolują liczne procesy wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe, takie jak metabolizm, proliferacja, apoptoza i adhezja komórkowa, angiogeneza czy immunosupresja [3].

W przypadku komórek nowotworowych często obserwuje się patologiczną aktywację receptorów rodziny ErbB, uwarunkowaną m.in. nadekspresją swoistych ligandów, zmianą struktury receptorów (mutacje kodującego genu lub fragmentacje białka budującego receptor, nadekspresja receptora HER2) [3].

ZNACZENIE RECEPTORÓW RODZINY ErbB W RAKU PIERSI

W raku piersi nadekspresję HER2 obserwuje się u około 20% chorych [4]. Zwiększona liczba tych receptorów w stanie permanentnej konformacji aktywnej umożliwia spontaniczne tworzenie homo- lub heterodimerów z innymi członkami rodziny ErbB, co powoduje aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału. Nadekspresja HER2 na powierzchni komórek raka piersi jest znanym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Jednocześnie receptor ten stanowi cel terapeutyczny dla dwóch klas leków molekularnie ukierunkowanych: przeciwciał monoklonalnych (trastuzumab, pertuzumab) inaktywujących domenę

zewnątrzkomórkową oraz inhibitora kinazy tyrozynowej domeny cytoplazmatycznej HER2 (lapatynib).

Trastuzumab i lapatynib od kilku lat są rutynowo stosowane w praktyce klinicznej. Wprowadzenie terapii ukierunkowanych na receptor HER2 stanowiło przełom w leczeniu agresywnego podtypu raka piersi.

Trastuzumab wiąże się z domeną IV zewnątrz błonowego fragmentu receptora HER2 i powoduje jego inaktywację, jest ona szczególnie nasiloną w stosunku do heterodimeru HER2:HER3 [5, 6]. W badaniach klinicznych wykazano, że trastuzumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią umożliwia znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych na raka piersi z nadekspresją HER2, zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i uzupełniającym. W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem) trastuzumab umożliwił znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji.

Lapatynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów EGFR i HER2 umożliwiającym zahamowanie szlaków transdukcji sygnału pobudzanych przez te receptory [7]. W badaniach klinicznych chorych na raka piersi leczonych paliatywnie wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, gdy lapatynib kojarzono z chemioterapią (kapecytabina) lub hormonoterapią inhibitorem aromatazy (letrozolem) [8, 9]. Nie wykazano skuteczności klinicznej lapatynibu w leczeniu uzupełniającym.

ZNACZENIE RECEPTORÓW RODZINY ErbB W RAKU PŁUCA

W 10–15% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) stwierdza się mutacje somatyczne (aktywujące) w obrębie genu *EGFR* [10]. Najczęściej są one stwierdzane w obrębie eksonów 19 lub 21, które kodują domeny kinazy EGFR. Mutacje te pierwotnie wykryto u chorych, u których obserwowano odpowiedź radiologiczną po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (gefitynibu lub erlotynibu). Na modelach myszy transgenicznych, u których oceniano znaczenie dwóch najczęstszych mutacji *EGFR* (delecja eksonu 19, mutacja L858R), wykazano, że ekspresja konstytutywnie aktywnych receptorów EGFR jest warunkiem wystarczającym dla zaistnienia zjawiska transformacji nowotworowej i progresji procesu nowotworowego [11]. W badaniach klinicznych u chorych na raka płuca wykazano wysoką aktywność odwracalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) EGFR (gefitynibu i erlotynibu), przede wszystkim w przypadkach nowotworów z mutacją aktywującą *EGFR*, w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia, czasu przeżycia wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi klinicznych [12]. Mutacje *EGFR* stwierdza się u około 10% chorych rasy kaukaskiej oraz u 20% chorych

w populacji azjatyckiej [10]. Obecnie w leczeniu chorych na raka płuca w IV stopniu zaawansowania z mutacją aktywującą *EGFR* zamiast chemioterapii można rozważyć stosowanie erlotynibu lub gefitynibu. U chorych na raka płuca z mutacją *EGFR* po ustabilizowaniu choroby pod wpływem chemioterapii można rozważać stosowanie erlotynibu.

MECHANIZMY OPORNOŚCI NA INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH RECEPTORÓW RODZINY ErbB

Pomimo wyraźnej aktywności klinicznej inhibitorów kinaz tyrozynowych nie wszyscy chorzy odnoszą korzyść z ich stosowania. Zjawisko to wiąże się z występowaniem pierwotnej i wtórnej oporności uwarunkowanej szeregiem mechanizmów molekularnych.

Pierwotna oporność na TKI *EGFR* u chorych na NDRP może być spowodowana kilkoma zjawiskami. Występowanie mutacji *in-frame* (bez zmiany ramki odczytu) w eksonie 20 *EGFR* stukrotnie zmniejsza wrażliwość kinazy tyrozynowej tego receptora na erlotynib czy gefitynib [13]. W blisko 15–30% przypadków NDRP stwierdza się obecność mutacji aktywujących w genie *KRAS*, które aktywują szlaki transdukcji sygnału niezależnie od statusu receptora *EGFR* [14]. Generalnie, mutacje aktywujące w genach *EGFR* i *KRAS* wzajemnie się wykluczają, co świadczy o tym, że każdy z tych elementów, należących do szlaku transdukcji sygnału RAS-RAF-MAPK, może być wystarczający do kontroli procesu kancerogenezy. Aktywacja szlaku transdukcji sygnału PI3K-AKT-mTOR na skutek utraty białka PTEN wydaje się być kolejnym mechanizmem pierwotnej oporności na TKI *EGFR* [15]. Amplifikacja genu *MET* kodującego receptor dla czynnika wzrostu hepatocytów aktywuje alternatywny, niezależny od *EGFR* szlak transdukcji sygnału, który umożliwia przeżycie komórek NDRP w warunkach zahamowania kinazy tyrozynowej *EGFR* [16].

W odróżnieniu od raka płuca w raku piersi oporność na TKI (lapatynib) nie wiąże się z występowaniem wtórnych mutacji genów kodujących receptory błonowe. Oporność na lapatynib (inhibitor kinaz tyrozynowych *EGFR* i *HER2*) zazwyczaj wynika ze zwiększonej ekspresji lub aktywności innych receptorów rodziny ErbB [17]. Tworzenie heterodimerów *EGFR* lub *HER2* z *HER3* lub *HER4* umożliwia aktywację szlaków transdukcji sygnału niepodlegającą się hamującemu działaniu lapatynibu. Inne mechanizmy oporności, podobnie jak w przypadku raka płuca, związane są ze spontaniczną aktywacją kaskad sygnałowych na dalszych etapach, niezależnie od statusu receptorów błonowych, lub aktywacją alternatywnych szlaków sygnałowych.

Zdefiniowanie znaczenia zmian aktywności receptorów błonowych na skutek mutacji lub w wyniku nasilonej interakcji między członkami rodziny ErbB jako potencjalnych mechanizmów

oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych stanowiło podstawę opracowania bardziej skutecznych, nieodwracalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych.

NIEODWRACALNE INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

Neratynib

Neratynib (HKI-272, Pfizer) to nieodwracalny inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów *EGFR* i *HER2*. Dane przedkliniczne wykazywały, że neratynib hamuje wzrost linii komórkowych opornych na gefitynib *in vitro* oraz w modelach zwierzęcych [18]. U myszy lek ten hamował tworzenie guzów przez komórki nowotworowe stymulowane mutacją domeny cytoplazmatycznej *EGFR* [19]. W badaniach przedklinicznych wykazano również, że komórki raka piersi z nadekspresją *HER2* są bardziej wrażliwe na neratynib [20]. W badaniu I fazy neratynib stosowano u 72 chorych z zaawansowanymi guzami litymi, w tym u 28 chorych na raka piersi i u 12 chorych na NDRP. Działaniem niepożądanym neratynibu najczęściej prowadzącym do redukcji dawki była biegunka, a maksymalną tolerowaną dawką okazało się 320 mg. W grupie chorych na raka piersi zaobserwowano 32% obiektywnych odpowiedzi klinicznych i stabilizację choroby trwającą > 24 tygodni w jednym przypadku (3,5%). Natomiast w grupie chorych na NDRP nie stwierdzono żadnej obiektywnej odpowiedzi klinicznej, a stabilizację choroby > 24 tygodni obserwowano u 5 chorych (40%) [21]. Na podstawie badania I fazy zainicjowano badanie II fazy w grupach chorych na raka piersi i NDRP.

Jedno z kolejnych badań nad neratynibem obejmowało dwie grupy chorych na przerzutowego *HER2*-dodatniego raka piersi (leczzonego i nieleczzonego wcześniej trastuzumabem). Pacjentki otrzymywały wcześniej średnio dwie linie chemioterapii. Chore w badaniu przyjmowały neratynib w dawce 240 mg/d. Głównym działaniem niepożądanym neratynibu i tym razem była biegunka, występująca w stopniu G3 lub 4 u 30% chorych (częściej u chorych wcześniej leczonych trastuzumabem), która jednak dobrze poddawała się leczeniu objawowemu (redukcja dawki okazała się konieczna u 15% chorych) [22]. Mediana PFS wynosiła około 22 tygodni w grupie chorych leczonych wcześniej trastuzumabem i prawie 40 tygodni w grupie chorych nieotrzymujących wcześniej terapii anti-*HER2*. Odsetek chorych, u których nie doszło do progresji po 16 tygodniach leczenia, wynosił odpowiednio 59% i 78%, a obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowano u 24% i 56% chorych leczonych neratynibem. Zaprezentowane podczas 2011 San Antonio Breast Cancer Symposium wyniki badania II fazy porównującego neratynib ze skojarzeniem lapatynibu z ka-

pecytabiną w 2. lub 3. linii leczenia przerzutowego raka piersi nie wykazały wyższej skuteczności nieodwracalnego inhibitora kinaz tyrozynowych w zakresie odpowiedzi klinicznych i czasu przeżycia wolnego od progresji.

Neratynib był testowany również w badaniu II fazy u chorych na zaawansowanego i nawrotowego NDRP. W tym badaniu 165 chorych podzielono na trzy grupy w zależności od statusu mutacji genu *EGFR* oraz wcześniejszego leczenia gefitynibem lub erlotynibem. Wykazano, że niezależnie od obecności mutacji i wcześniejszego leczenia TKI odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych i stabilizacji oraz mediana PFS były podobne w trzech badanych grupach. Obecnie nie prowadzi się dalszych badań klinicznych oceniających skuteczność neratynibu u chorych na NDRP.

Afatynib

Afatynib (BIBW-2992, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals) jest doustnym, silnym, nieodwracalnym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptorów *EGFR* i *HER2*. W badaniach przedklinicznych wykazano, że afatynib jest bardziej skuteczny niż gefitynib, erlotynib i lapatynib w blokowaniu przeżywalności szeregu linii komórkowych NDRP, zarówno zawierających prawidłowy, jak i zmutowany *EGFR* [23], przy czym wartość IC_{50} (oznaczająca połowę maksymalnego stężenia hamującego) była zdecydowanie niższa niż możliwe do osiągnięcia stężenie leku w surowicy, wynoszące około 300 nM. W modelach zwierzęcych afatynib wykazywał efekt przeciwnowotworowy w stosunku do ludzkich komórek raka płuca NCI-H1975 zawierających zmutowany *EGFR*, które są odporne na gefitynib i lapatynib. Afatynib 2992 był również skuteczny w modelu raka płuca pierwotnie opornego na erlotynib [23]. Efektywne hamowanie aktywności kinaz tyrozynowych *EGFR*, *HER2* i *HER4* pozwala uznać afatynib za tzw. paninhibitor kinaz tyrozynowych receptorów rodziny ErbB.

W I fazie badań klinicznych oceniano możliwości zwiększenia dawki afatynibu u 26 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami [24]. U 73% chorych BIBW-2992 stosowano dłużej niż 4 tygodnie. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym afatynibu była wysypka skórna. W badaniu I fazy zaobserwowano pojedyncze odpowiedzi kliniczne u chorych na gruczolakoraka płuca z mutacją aktywującą *EGFR*. W badaniu II fazy (*LUX-Lung 2*) afatynib stosowano w przypadkach zaawansowanych gruczolakoraków płuca z mutacjami aktywującymi *EGFR* u chorych wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu I linii chemioterapii [25]. Wstępne doniesienia z tego badania potwierdzały aktywność afatynibu – obiektywne (całkowite i częściowe) odpowiedzi kliniczne obserwowano ogółem u 57% chorych, a stabilizację u 24% (81% chorych odniosło korzyści kliniczne). Mediana PFS wynosiła 14

miesiący, a mediana OS 24 miesiące [26]. W populacji chorych wcześniej nieotrzymujących chemioterapii odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych sięgał 63%, a stabilizację obserwowano u 34% chorych. W badaniu II fazy afatynib okazał się dobrze tolerowany, a najczęstsze działania niepożądane obejmowały zmiany skórne i biegunki, dobrze poddające się leczeniu [27]. Afatynib w NDRP był oceniany w szeregu badań II fazy oraz w wielośrodkowym badaniu IIB/III (*LUX-Lung 1*) – u chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca po niepowodzeniu I lub II linii chemioterapii oraz terapii erlotynibem lub gefitynibem trwającej > 12 tygodni. W tym badaniu w jednym ramieniu chorzy otrzymywali afatynib i leczenie objawowe, a w drugim leczenie objawowe oraz placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia, a drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz jakość życia. Do badania *LUX-Lung 1* zakwalifikowano 560 chorych, u większości z nich obserwowano wcześniej obiektywną odpowiedź kliniczną na odwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych *EGFR*. Afatynib znamienne wydłużył medianę PFS (3,3 mies. vs 1,1 mies.; HR = 0,38; p < 0,001) oraz poprawił wskaźniki jakości życia. Jednak nie odnotowano istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego, przy medianie OS wynoszącej > 10 miesięcy. Brak różnic w zakresie OS może być związany z leczeniem kolejnej linii, ponieważ 79% i 68% chorych (odpowiednio z ramienia placebo i ramienia leczonego aktywnie) otrzymało co najmniej 1 dodatkowe leczenie po progresji. Analiza eksploracyjna przeprowadzona w grupie chorych, u których nie stosowano już żadnego leczenia po progresji (n = 191), wykazała korzyść w zakresie OS w ramieniu otrzymującym afatynib (5,8 mies. vs 4,6 mies.; HR = 0,65). Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych wynosił 7% vs 0,5% na korzyść ramienia otrzymującego afatynib. BIBW-2992 jest również porównywany w badaniu III fazy (*LUX-Lung 3*) w pierwszej linii leczenia z chemioterapią (cisplatyna + pemetreksed) u chorych z gruczolakorakiem płuca z mutacją aktywującą *EGFR*. Wszystkie wymienione badania są częścią programu badawczego *LUX-Lung* z afatynibem u chorych na NDRP [26]. W badaniu klinicznym I fazy oceniano również toksyczność skojarzenia afatynibu z przeciwciałem monoklonalnym blokującym *EGFR* (cetuksymabem) u chorych na raka płuca ze zmutowanym *EGFR*. W badaniu tym wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa skojarzenia ww. leków, przy czym korzyść kliniczną obserwowano u > 90% chorych uczestniczących w badaniu. Dotyczyła ona zarówno leczenia guzów z mutacją T790M, jak i guzów z innymi mutacjami.

W leczeniu raku piersi uzyskano zachęcającą skuteczność afatynibu u chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Obecnie toczy się kilka badań klinicznych II fazy oceniających

skuteczność afatynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią (winorelbina, paklitaksel) u chorych z nadekspresją HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Badanie III fazy *LUX-Breast 1* (1200.75), porównujące skojarzenie afatynibu + winorelbina ze skojarzeniem trastuzumab + winorelbina u chorych z nadekspresją HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, jest w toku. Punktem końcowym tego badania jest PFS.

PF00299804

PF00299804 to doustny, nieodwracalny inhibitor kinaz tyrozynowych wszystkich receptorów rodziny ErbB. W badaniach przedklinicznych PF00299804 wykazywał aktywność w stosunku do linii komórkowych zawierających typowe mutacje *EGFR* oraz podwójną mutację *EGFR L858R/T790M* w zdecydowanie niższych stężeniach niż gefitynib. PF00299804 okazał się również aktywny w stosunku do linii NDRP z mutacją *HER2 776insV*. W modelach ksenotransplantów PF00299804 wywoływał efekt przeciwnowotworowy w guzach opornych na gefitynib (mutacja T790M) [28]. W badaniu I fazy, w populacji 42 chorych na NDRP wykazano dobry profil bezpieczeństwa PF00299804 (najczęstsze działania niepożądane – biegunka oraz wysypka) [29]. W grupie 29 chorych na NDRP oceniono efekt kliniczny PF00299804. Odpowiedzi częściowe zaobserwowano u 2, a stabilizację u 8 chorych. Obecnie PF00299804 jest oceniany w badaniu II fazy u chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu ≥ 1 wcześniejszej chemioterapii i wcześniejszym leczeniu erlotynibem [30]. We wstępnych doniesieniach dotyczących 20 chorych informowano, że odpowiedź częściową zaobserwowano u 2, a stabilizację choroby u 10 chorych.

PODSUMOWANIE

Zdefiniowanie znaczenia rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu w procesie wzrostu i progresji nowotworów było powodem opracowania leków ukierunkowanych molekularnie, których zadaniem jest hamowanie aktywności tych receptorów i przerywanie kaskady transdukcji sygnału przez nie inicjowanej. Inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów rodziny ErbB znalazły miejsce przede wszystkim w leczeniu chorych na raka płuca i piersi, a także trzustki. W przypadku dwóch pierwszych nowotworów określono czynniki predykcyjne pozwalające na wyselekcjonowanie chorych odnoszących korzyść z zastosowania ww. leków celowanych.

Niestety, część chorych w ogóle nie reaguje na leczenie ukierunkowane molekularnie nawet pomimo potwierdzenia obecności predykcyjnego biomarkera. W pozostałej grupie wyselekcjonowanych chorych efekt terapeutyczny jest ograniczony czasowo i zazwyczaj w każdym przypadku ostatecznie dochodzi do progresji choroby. Zdefiniowanie mechanizmów warunkujących pierwotną i wtórną oporność na TKI receptorów rodziny ErbB wskazało kierunki rozwoju nowej generacji leków – nieodwracalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Wyniki badań klinicznych I i II fazy oceniających bezpieczeństwo i efekt terapeutyczny tych leków potwierdziły ich skuteczność w leczeniu chorych opornych na TKI pierwszej generacji. Jeżeli w badaniach III fazy zostanie udowodniony znamienny wpływ nieodwracalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od progresji, w praktyce klinicznej wreszcie pojawi się skuteczne leczenie celowane u chorych opornych na obecnie stosowane TKI.

Piśmiennictwo

1. Hynes N.E., Lane H.A.: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 341-54.
2. Kumar A., Petri E.T., Halmos B., Boggon T.J.: Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1742-51.
3. Lemmon M.A., Schlessinger J.: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010; 141: 1117-34.
4. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al.: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
5. Sliwkowski M.X., Lofgren J.A., Lewis G.D., Hotaling T.E., Fendly B.M., Fox J.A.: Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin. Oncol.* 1999; 26: 60-70.
6. Junttila T.T., Akita R.W., Parsons K. et al.: Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell.* 2009; 15: 429-40.
7. Xia W., Mullin R.J., Keith B.R. et al.: Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002; 21: 6255-63.
8. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733-43.
9. Schwartzberg L.S., Franco S.X., Florance A., O'Rourke L., Maltzman J., Johnston S.: Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2010; 15: 122-9.
10. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A.: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 169-81.

11. Politi K., Zakowski M.F., Fan P.D., Schonfeld E.A., Pao W., Varmus H.E.: Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. *Genes Dev.* 2006; 20: 1496-510.
12. Gazdar A.F.: Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009; 28 (Suppl. 1): S24-31.
13. Greulich H., Chen T.H., Feng W. et al.: Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med.* 2005; 2: e313.
14. Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. et al.: KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med.* 2005; 2: e17.
15. Tang J.M., He Q.Y., Guo R.X., Chang X.J.: Phosphorylated Akt overexpression and loss of PTEN expression in non-small cell lung cancer confers poor prognosis. *Lung Cancer* 2006; 51: 181-91.
16. Cappuzzo F., Janne P.A., Skokan M. et al.: MET increased gene copy number and primary resistance to gefitinib therapy in non-small-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 298-304.
17. Sergina N.V., Rausch M., Wang D. et al.: Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature* 2007; 445: 437-41.
18. Kwak E.L., Sordella R., Bell D.W. et al.: Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 7665-70.
19. Ji H., Li D., Chen L. et al.: The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell.* 2006; 9: 485-95.
20. Rabindran S.K., Discifani C.M., Rosfjord E.C. et al.: Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res.* 2004; 64: 3958-65.
21. Wong K.K., Fracasso P.M., Bukowski R.M. et al.: A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2552-8.
22. Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al.: Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1301-7.
23. Li D., Ambrogio L., Shimamura T. et al.: BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27: 4702-11.
24. Yap T.A., Vidal L., Adam J. et al.: Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3965-72.
25. Shih J., Yang C., Su W.C. et al.: A phase II study of BIBW 2992, a novel irreversible dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations after failure of one line of chemotherapy (LUX-Lung 2). *ASCO Annual Meeting* 2009: 2009.
26. Metro G., Crino L.: The LUX-Lung clinical trial program of afatinib for non-small-cell lung cancer. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* 2011; 11: 673-82.
27. Yang C., Shih J.Y., Su W.C. et al.: BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor, in chemo-naïve patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations. *13th World Conference on Lung Cancer* 2009: 2009.
28. Engelman J.A., Zejnullahu K., Gale C.M. et al.: PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res.* 2007; 67: 11924-32.
29. Janne P.A., Schellens J.A., Engelman J.A., Eckhard S.G., Millham R., Denis L.J.: Preliminary activity and safety results from a phase I clinical trial of PF-00299804, an irreversible pan-HER inhibitor, in patients (pts) with NSCLC. (abstract no 8027). *ASCO Annual Meeting* 2008: 2008.
30. Janne P.A., Reckamp K.L., Koczywas M.: Efficacy and safety of PF-00299804 (PF299) in patients (pt) with advanced NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen and prior treatment with erlotinib (E): a two-arm phase II trial (abstract n. 8063). *ASCO Annual Meeting* 2009: 2009.

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki
Oddział Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel.: (61) 885-05-63
e-mail: pwysocki@ump.edu.pl