

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1107–1112
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

MARCIN GOŁECKI

Advances in Targeted Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer

Postępy w terapii celowanej niedrobnokomórkowego raka płuca

Chair and Department of Pulmonology and Lung Neoplasms, Silesian Piasts University of Medicine, Wrocław, Poland

Streszczenie

Rak płuca jest najczęstszą chorobą nowotworową w Polsce i na świecie. 80% przypadków to niedrobnokomórkowy rak płuca (n.d.r.p.). Wyniki leczenia są złe. 5 lat przeżywa w Polsce nie więcej niż 10% chorych. Większość z nich umiera z powodu przerzutów. Dotychczas stosowane leczenie systemowe, chemioterapia, ma bardzo ograniczoną skuteczność oraz charakteryzuje się znaczną toksycznością. Artykuł opisuje nowy sposób leczenia systemowego n.d.r.p. – tzw. terapię celowaną, opierającą się na najnowszych osiągnięciach biologii molekularnej. Szczegółowo omówiono rolę receptorów EGFR oraz możliwości ich zablokowania za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (gefitinib, erlotynib) oraz przeciwciał monoklonalnych (cetuksymab). Omówiono również zjawisko angiogenezy nowotworowej i wyniki jej hamowania za pomocą bewacyzumabu. Postępy w terapii celowanej nowotworów, w tym n.d.r.p., dają nadzieję na poprawę wyników leczenia tej grupy chorób (**Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1107–1112**).

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, terapia celowana, ERB B, EGFR, VEGF, angiogeneza.

Abstract

Lung cancer is the most common neoplasm in Poland and in the world, 80% cases of which are non-small cell lung cancer (NSCLC). The effects of its therapy are unsatisfactory. In Poland 5 – years survival does not exceed 10%. Most patients die from distant metastases. Chemotherapy – the only so far known systemic way to slow the disease – has both: very limited efficacy and very high toxicity. This article describes an entirely new therapy in NSCLC, which is based on the latest developments in molecular biology, called targeted therapy. The article especially focuses on the role of EGFR receptors and methods of their inhibition with tyrosine kinase inhibitors (gefitinib, erlotinib) and monoclonal antibodies (cetuximab). Also mechanisms of angiogenesis are described along with the possibility of their down regulation by bevacizumab. Described current advances in targeted therapy of cancer (including NSCLC) bring real hope for treatment improvement (**Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1107–1112**).

Key words: non-small cell lung cancer, targeted therapy, ERB B, EGFR, VEGF, angiogenesis.

Rak płuca jest nadal najczęstszą chorobą nowotworową w Polsce i na świecie, a zachorowalność na ten nowotwór co roku zwiększa się. Jest on przyczyną bardzo dużej liczby zgonów (21000 w Polsce w 2002 r.) [1]. Przeżycia 5-letnie w krajach zachodnich wynoszą około 15%, a w Polsce niecałe 10% [2–4]. Dane te świadczą o tym, że dotychczas nie dysponujemy skutecznym leczeniem w tej chorobie. 80% przypadków raka płuc to rak niedrobnokomórkowy.

Wyniki dotychczas stosowanego leczenia raka niedrobnokomórkowego płuc

Podstawą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc (n.d.r.p.) są metody lokoregionalne: chirurgia lub, w przypadku przeciwwskazań albo braku zgody pacjenta na operację, radioterapia [4]. Mogą one potencjalnie wyleczyć wczesne stadia raka niedrobnokomórkowego. Ocenia się, że w Polsce od-

setek chorych na n.d.r.p. kwalifikujących się do radykalnej operacji wynosi około 20%. Z tej grupy 5 lat przeżywa tylko 35% osób – pozostali chorzy umierają z powodu ujawnienia się przerzutów lub nieoperacyjnego nawrotu miejscowego [4]. Podejmuje się próby poprawienia tych wyników, stosując radioterapię przedoperacyjną (tzw. guz Pancoasta), radioterapię pooperacyjną (cecha pN2 w pooperacyjnym preparacie histopatologicznym) lub chemioterapię przedoperacyjną (stadium IIIA) lub, ostatnio wnikliwie badaną, chemioterapię pooperacyjną w stadiach IB do IIIA. W pozostałych 80% przypadków rak niedrobnokomórkowy płuca jest rozpoznawany jednak zbyt późno, w fazie nieoperacyjnej, z powodu zbyt dużego zaawansowania miejscowego lub uogólnienia.

Niezadowalające wyniki leczenia chirurgicznego oraz rozpoznawanie choroby w większości przypadków w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) świadczy o pilnej potrzebie skutecznego leczenia systemowego w n.d.r.p. Zadania tego nie spełniła, jak dotychczas, chemioterapia, która w leczeniu miejscowo zaawansowanego i uogólnionego n.d.r.p. została powszechnie wprowadzona w połowie lat 90. XX w. Miało to miejsce po publikacji dużej metaanalizy obejmującej 52 randomizowane badania kliniczne, która udowodniła, że chemioterapia z udziałem pochodnych platyny w istotny sposób statystycznie wydłuża medianę przeżycia w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym o średnio 6 tygodni [5]. Pod koniec lat 90. XX w. zaczęto łączyć pochodne platyny z nową generacją cytostatyków: gemcytabiną, wonorelbiną (Navelbine®), taksanami oraz irynotekaniem, uzyskując dalszą poprawę wyników w postaci większego odsetka odpowiedzi (RR – *response rate*) wynoszącego 25–30% oraz wydłużenia mediany przeżycia z 7 do 8–11 miesięcy [6–11]. Programy zawierające wymienione cytostatyki są obecnie pierwszą linią leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego n.d.r.p. Przed kilku laty wprowadzono jeszcze drugą linię leczenia opornego lub nawrotowego n.d.r.p., obejmującą docetaksel lub pemetrekset stosowane w monoterapii. Skuteczność tego leczenia mierzona odsetkiem odpowiedzi RR wynosi 7–9%, a mediana przeżycia dochodzi do 7–8 miesięcy [12, 13]. Uważa się, że chemioterapia osiągnęła w ten sposób kres swej skuteczności w n.d.r.p. łącząc się dodatkowo z istotną toksycznością dla chorych.

W ostatnich kilku latach opisano wiele struktur molekularnych i szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych. Struktury te mogą stać się celem dla nowej generacji wysoko swoistych, a więc potencjalnie mniej toksycznych dla organizmu leków przeciwnowotworowych. Jest to nowy rodzaj leczenia w onkologii, zwany leczeniem ce-

lowanym (*targeted therapy*). Obecnie trwają badania nad lekami, które wpływają na następujące cele terapeutyczne w obrębie niedrobnokomórkowego raka płuca: receptor naskórkowego czynnika wzrostu (gefitynib, erlotynib, cetuksymab), angiogenezę nowotworową (bewacyzumab), cyklooksygenazę 2 (celekoksyb), metaloproteinazy macierzy (prinomastat i BMS-275291), proteozom 26S (bortezomib), farnesylotransferazę (tipifarnib, lonafarnib), białko antyapoptotyczne Bcl-2 (oligonukleotyd antysensowy – oblimersen) i inne [14].

W artykule zostaną omówione preparaty znajdujące się w najbardziej zaawansowanych stadiach badań klinicznych. Są to leki działające na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i na angiogenezę nowotworową.

Leki hamujące aktywność receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)

Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (*epidermal growth factor receptor*) jest pierwszym zidentyfikowanym receptorem należącym do rodziny receptorów mających aktywność kinaz tyrozynowych, zwanych też receptorami erb B. Rodzina ludzkich receptorów erb B składa się z czterech następujących, blisko spokrewnionych członków: EGFR (ERB B1/EGFR/HER1), ERB B2 (HER2/neu), ERB B3 (HER3), ERB B4 (HER4) [15]. Stwierdzono, że EGFR często ulega nadekspresji w ludzkich guzach. W przypadku raka płuca nadekspresja EGFR jest obecna w raku płaskonabłonkowym w 76%, gruczolowym – 47%, a w wielokomórkowym – 49% [16]. Wraz ze wzrostem liczby cząsteczek EGFR obserwowano również wzmożone wytwarzanie ich ligandów, takich jak cytokina TGF α , co sprzyja aktywacji receptora przez autokryny szlak stymulacji. Aktywacja ta prowadzi z kolei do pobudzenia proliferacji komórek nowotworowych, ich zdolności do inwazji i tworzenia przerzutów, nasilenia angiogenezy nowotworowej oraz zahamowania apoptozy. Stwierdzono, że nadekspresji receptora EGFR towarzyszy pogorszenie rokowania [15].

Receptory rodziny erb B składają się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, segmentu transbłonowego i wewnątrzkomórkowej domeny mającej aktywność kinazy tyrozynowej. Istnieje kilka potencjalnych strategii, których celem jest zmniejszenie aktywności EGFR. Polegają one na wykorzystaniu: 1) przeciwciał monoklonalnych anti-EGFR, które zakłócają przekazywanie sygnału przez receptor, służą jako nośniki radionuklidów, toksyn lub proleków, 2) drobnocząs-

teczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych, które zakłócają przekazywanie sygnału przez receptor, 3) antysensowych oligonukleotydów, które blokują transkrypcję receptora, 4) wewnątrzkomórkowych jednołańcuchowych fragmentów przeciwciał (fragmenty Fv) zapobiegających przemieszczaniu się receptora do powierzchni komórki [15]. Wśród strategii, które znajdują się w najbardziej zaawansowanych stadiach badań klinicznych są te, w których wykorzystuje się drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (gefitynib, erlotynib) i przeciwciała monoklinalne (cetuksymab).

Gefitinib oceniono w dwóch badaniach drugiej fazy: IDEAL 1 i IDEAL 2 [17, 18]. W badaniu IDEAL 1 stosowano lek w dawce 250 mg lub 500 mg dziennie u 210 chorych, u których doszło do progresji n.d.r.p. po chemioterapii pierwszej lub drugiej linii, z których co najmniej jedna zawierała pochodną platyny. Stwierdzono, że skuteczność gefitynibu w obu dawkach była porównywalna (odsetek odpowiedzi RR: 18,4–19%, złagodzenie objawów 40–37%, mediana przeżycia 7,6–8 miesięcy), w grupie chorych natomiast, u których zastosowano większą dawkę leku, zanotowano istotnie więcej działań niepożądanych [17]. Podobną skuteczność obu dawek gefitynibu (250 mg i 500 mg) wykazano również w badaniu IDEAL 2, do którego włączono 221 chorych na n.d.r.p. po ≥ 2 programach chemioterapii opartych na pochodnych platyny. Odsetek odpowiedzi w obu dawkach wyniósł odpowiednio 12 i 9%, poprawa samopoczucia wystąpiła w 43 i 35% przypadków, a mediana przeżycia wyniosła 7 i 6 miesięcy. Ciekawe, że za każdym razem nieco lepsze wyniki osiągnano po zastosowaniu dawki mniejszej: 250 mg [18]. Zarówno badanie IDEAL 1 jak i IDEAL 2 stały się podstawą do warunkowego zarejestrowania gefitynibu w USA w maju 2003 r. i umieszczenia go przez ASCO w zaleceniach terapii zaawansowanego i uogólnionego n.d.r.p. po niepowodzeniu leczenia chemicznego pierwszej linii (programy oparte na platynie) lub drugiej linii (docetaksel w monoterapii). Obecnie lek ten został zaaprobowany w tym wskazaniu w 28 krajach. W 2005 r. Thatcher N. et al. opublikowali wyniki dużego randomizowanego badania trzeciej fazy ISEL (*iressa survival evaluation in lung*), którego celem było porównanie gefitynibu z placebo. Wzięło w nim udział łącznie 1692 chorych z opornym na chemioterapię n.d.r.p. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w zakresie ogólnego przeżycia pacjentów leczonych gefitynibem i placebo (6,6 vs 5,1 miesiąca) [19].

Innym drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych stosowanym w n.d.r.p. jest erlotynib. Jest to pierwszy lek z tej grupy, który ma

udowodnioną w badaniu trzeciej fazy większą skuteczność w porównaniu z placebo (badanie BR21 przeprowadzone przez National Cancer Institute of Canada) [20]. Badanie to objęło 731 osób chorych na leczonego w przeszłości jednym lub dwoma programami chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuc w stadium IIIB i IV. Odsetek odpowiedzi na erlotynib w porównaniu z placebo wyniósł odpowiednio: 8,9% i <1%, a ogólne przeżycie wyniosło odpowiednio 6,7 i 4,7 miesiąca [20]. Wynik ten stał się podstawą do rejestracji leku w USA w listopadzie 2004 r. Głównymi objawami ubocznymi gefitynibu i erlotynibu są wysypka i biegunka.

W 2004 r. opublikowano wyniki czterech dużych randomizowanych badań trzeciej fazy obejmujących w sumie ponad 4000 osób, których celem była ocena skutku dołączenia omawianych inhibitorów kinaz tyrozynowych do chemioterapii pierwszego rzutu (karboplatyna z paklitaksem lub cisplatyna z gemcytabiną) miejscowo zaawansowanego i uogólnionego n.d.r.p. W przypadku gefitynibu były to badania pod nazwami INTACT 1 i INTACT 2 [21, 22], a erlotynibu – TRIBUTE i TALENT [23, 24]. Żadne z tych badań nie wykazało, aby gefitynib lub erlotynib zwiększały skuteczność standardowych programów chemioterapii stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego n.d.r.p.

Wydaje się, że powodem braku korzyści wynikających z dodania inhibitorów kinaz tyrozynowych do chemioterapii w n.d.r.p. była nieznamość czynników predykcyjnych warunkujących pozytywną odpowiedź na leki z tej grupy [25]. Podobna sytuacja miała miejsce podczas pierwszych badań nad połączeniem przeciwciała monoklonalnego herceptyny z chemioterapią w raku piersi. Tego typu leczenie stosowano zarówno u osób z ekspresją receptora HER2 ++, jak i HER2 +++, osiągając suboptymalny rezultat. Obecnie uważa się, że herceptyna jest skuteczna tylko w guzach z ekspresją HER2 +++. W przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych jest również konieczne zdefiniowanie czynnika predykcyjnego, który zawęzi stosowanie tego typu leków do określonej podgrupy chorych na n.d.r.p., w której będzie najbardziej skuteczny. Innym wytłumaczeniem braku spodziewanych wyników dołączenia inhibitorów kinaz tyrozynowych do chemioterapii jest udowodniony antagonizm między tymi dwoma grupami leków. Inhibitory kinaz tyrozynowych mają dwa podstawowe kierunki działań: antyproliferacyjny i proapoptotyczny. Działanie antyproliferacyjne wynika z zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1, w wyniku czego komórki nowotworowe stają się mniej wrażliwe na chemioterapię. Podobny antagonizm istnieje między ta-

moksyfenem i chemioterapią stosowaną w ramach leczenia adjuwantowego raka piersi. Obecnie więc nie stosuje się ich jednocześnie, ale sekwencyjnie [25]. Pewnym postępowaniem w określeniu podgrupy pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych, było wyodrębnienie czynników warunkujących szczególnie dobry wynik działania tych leków w n.d.r.p. Z cytowanego wcześniej badania trzeciej fazy ISEL wynika, że tymi czynnikami o charakterze predykcyjnym w przypadku gefitynibu są ujemny wywiad nikotynowy i pochodzenie azjatyckie [19], analiza danych klinicznych i molekularnych pacjentów biorących udział w badaniu BR.21 dotyczącym erlotynibu wskazuje natomiast na rolę mutacji genów kodujących receptor EGFR w przewidywaniu reakcji guza na lek [26].

Kolejnym celem w obrębie EGFR jest zewnętrzny fragment, z którym mogą łączyć się ligandy, powodując jego aktywację. Zablokowanie tego fragmentu i jego internalizację można osiągnąć stosując chimeryczne przeciwciała monoklonalne – cetuksymab. Lek ten w połączeniu z irynotekaniem został już zaaprobowany w USA i Szwajcarii do leczenia uogólnionego, wykazującego ekspresję EGFR, raka jelita grubego opornego na irynotekan w monoterapii [27, 28]. Dotychczas są znane jedynie wyniki badań pierwszej i drugiej fazy dotyczące roli cetuksymabu w leczeniu n.d.r.p. Lek ten wykazał w nich pewną aktywność, choć w żadnym nie był porównany z placebo. Na zjeździe ASCO w 2004 r. zaprezentowano wstępne wyniki badania drugiej fazy dotyczącego leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego n.d.r.p. wykazującego ekspresję EGFR, w którym uczestniczyły również polskie ośrodki onkologiczne. Porównano w nim program: cisplatyna i winorelbina z tym samym programem uzupełnionym o cetuksymab. Nie stwierdzono, aby dołączenie cetuksymabu do chemioterapii poprawiało wyniki leczenia w sposób istotny statystycznie. W grupie pacjentów leczonych dodatkowo przeciwciałem zaobserwowano jednak tendencję do zwiększenia odsetka odpowiedzi (31,7 vs 20%) i wydłużenia mediany przeżycia (8,3 vs 7 miesięcy) [29]. Na tegorocznym spotkaniu ASCO przedstawiono ostateczny wynik innego badania drugiej fazy, w którym oceniono aktywność cetuksymabu w monoterapii u chorych z nawrotowym rakiem płuca IIIB/IV po niepowodzeniu ≥ 1 linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. U 60 osób spośród 66 wykazano ekspresję EGFR. Częściową regresję stwierdzono u 2 chorych, co stanowi 3,3%. Średni czas przeżycia wyniósł 8,1 miesiąca [30]. W niedawno opublikowanym badaniu I/II fazy do chemioterapii pierwszego rzutu w uogólnionym n.d.r.p. z ekspresją EGFR, obejmującej paklitaksel z karbopla-

tyną, dołączono cetuksymab. Uzyskano 26% objektywnych odpowiedzi, a średnie przeżycie wyniosło 11 miesięcy. Jak stwierdzają autorzy publikacji, wyniki te są lepsze w porównaniu z historycznymi badaniami nad aktywnością tego programu bez przeciwciała [31]. Do objawów toksycznych po cetuksymacie należą reakcje poinfuzyjne oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak wysypka skórna podobna do trądziku, występująca aż u 75% chorych. Rozwój wysypki po leczeniu cetuksymabem jest czynnikiem predykcyjnym wzrostu przeżywalności – im bardziej intensywna wysypka, tym lepsze wyniki leczenia [28].

Lek hamujący angiogenezę nowotworową

Angiogeneza jest procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych i odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju nowotworów, ich wzroście i tworzeniu odległych przerzutów. Wykazano, że bez udziału dodatkowych naczyń krwionośnych nowotwór nie może osiągnąć średnicy większej niż około 2 mm [32]. Najważniejszym czynnikiem regulującym angiogenezę jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF – *vascular endothelial growth factor*). VEGF działa za pomocą dwóch receptorów, VEGFR1 i VEGFR2, których ekspresję wykazują komórki nabłonka naczyń. Ekspresja VEGFR jest zwykle zwiększona w odpowiedzi na hipoksję, produkty onkogenów i cytokiny oraz koreluje z niekorzystnym rokowaniem. Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym hamującym przekazywanie sygnałów angiogenicznych przez wiązanie ligandu VEGF, zapobiegając w ten sposób interakcji z VEGF1 oraz VEGF2 [32]. W randomizowanym badaniu drugiej fazy porównano chemioterapię złożoną z karboplatyny (K) i paklitakselu (P) z tą samą chemioterapią (KP) poszerzoną o bewacyzumab (B) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego i przerzutowego raka płuca. Bewacyzumab zastosowano w dwóch dawkach: 7,5 i 15 mg/kg. Najskuteczniejszym programem okazało się połączenie cytostatyków z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg, dając 31% odpowiedzi (bez bewacyzumabu – 19%) i przeżycie 17,7 miesiąca (bez bewacyzumabu – 14,9 miesiąca) [33]. Najistotniejszym działaniem niepożądanym bewacyzumabu okazało się krwioplucie, w niektórych przypadkach zagrażające życiu. Krwioplucie szczególnie często występowało u pacjentów, których guz wykazywał martwicę i rozpad, utkanie płaskonabłonkowe lub umiejscawiał się w sąsiedztwie dużych naczyń (umiejscowienie centralne). Te same programy terapeutyczne (KP i KP+B) porównano w innym badaniu fazy drugiej

i trzeciej przeprowadzonym przez ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), przy czym bewacyzumab podawano w jednej dawce 15 mg/kg, a z badania wykluczono osoby chore na raka płaskonabłonkowego. Ponownie schemat KP+B okazał się skuteczniejszy od KP (odsetek odpowiedzi odpowiednio 27 i 10%, mediana przeżycia: 12,5 i 10,2 miesiąca). Wnioskiem z tego badania, zaprezentowanego na ASCO 2005, było stwierdzenie, że schemat karboplatyna, paklitaksel i bewacyzumab jest nowym standardem ECOG w leczeniu pierwszego rzutu n.d.r.p. w stadium IIIB z płynem opłucnowym i stadium IV [34].

Podsumowanie

Dziedzina celowanego leczenia nowotworów, w tym również niedrobnokomórkowego raka płuc, otwiera przed onkologią wiele nowych możliwości

ci terapeutycznych charakteryzujących się zupełnie odmiennymi mechanizmami działania. Uzyskane dotychczas wyniki nie zmieniły w sposób zasadniczy rokowania w raku płuca, wydaje się jednak, że skuteczność leków celowanych można jeszcze poprawić, stosując je w określonych, szczególnie wrażliwych na te leki, subpopulacjach pacjentów. Wymaga to dalszych badań nad czynnikami predykcyjnymi, czyli czynnikami warunkującymi pozytywną odpowiedź na określony preparat. Uściślenia również wymaga rola leków celowanych w terapii podtrzymującej remisję n.d.r.p. osiągniętą metodami klasycznymi, rola w leczeniu pierwszorazowym, leczeniu neoadjuwantowym, adjuwantowym i wreszcie sposoby łączenia tych leków z chemioterapią i radioterapią. Wiele badań mających wyjaśnić te zagadnienia jest w trakcie realizacji i można się spodziewać znacznego postępu w tej dziedzinie już w niedalekiej przyszłości [35, 36].

Piśmiennictwo

- [1] **Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii. Wyd. Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2004, 35–36.
- [2] **DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA:** Cancer principles and practice of oncology. Lippincott Williams and Wilkins, 2004, wyd. 7, 925–927.
- [3] **American Joint Committee on Cancer:** AJCC Cancer staging handbook. Springer, 2002, 6th ed., 191–203.
- [4] **Krzakowski M:** Onkologia kliniczna. Borgis 2001, tom 2, wyd. 1, 13–47.
- [5] Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995, 311, 899–909.
- [6] **Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, Riviere A:** Randomised study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of an european multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994, 12, 360–367.
- [7] **Woźniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR:** Randomised trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2459–2465.
- [8] **Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kuglar J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D:** Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Co-operative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000, 18, 623–631.
- [9] **Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cornier Y, Gatzemeier U, Mattson K, Manegold C:** Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18, 122–130.
- [10] **Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM:** Randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3210–3218.
- [11] **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer K, Sandler A, Krook J, Zhu J:** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002, 346, 92–98.
- [12] **Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R:** 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.
- [13] **Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL:** Randomised 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.
- [14] **Perrone F, Di Maio M, Budillon A, Normanno N:** Targeted therapies and non-small cell lung cancer: methodological and conceptual challenge for clinical trials. *Curr Opin Oncol* 2005, 17, 2, 123–129.
- [15] **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.
- [16] **Castellano D:** NSCLC therapy after platinum-based chemotherapy: time for a paradigm shift? *Signal*, 2004, 5, 2, 8–13.
- [17] **Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Ku-**

- doh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). *J Clin Oncol* 2003, 21, 2227–2229.
- [18] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani ChP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A: Efficacy of Gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003, 290, 2149–2158.
- [19] Thacher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer, Carroll K: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005, 366, 1527–1537.
- [20] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005, 353, 2, 200–202.
- [21] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, von Pawel J: 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, 5, 777–784.
- [22] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004, 22, 5, 785–794.
- [23] Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D: TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23, 25, 5892–5899.
- [24] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, Brennscheidt U, De Rosa F: Results of phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Annual Meeting Proceedings*, *J Clin Oncol* 2004, 22, 14S, 7010.
- [25] Baselga J: Combining the anti-EGFR agent gefitinib with chemotherapy in non-small-cell lung cancer: how do we go from INTACT to impact? *J Clin Oncol* 2004, 22, 5, 759–761.
- [26] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu ChQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, Zhang T, Liu N, Daneshmand M, Whitehead M, Ding K, Pater J, Shepherd FA: Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *NEJM* 2005, 353, 133–144.
- [27] Harris M: Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004, 5, 292–302.
- [28] Dubey S, Schiller JH: Three emerging new drugs for NSCLC: pemetrexed, bortezomib and cetuximab. *Oncologist* 2005, 10, 4, 282–291.
- [29] Rosell R, Daniel C, Ramlau R, Szczesna A, Constenla M, Mennecier B, Pfeifer W, Mueser M, Montaner I, Gatzemeier U: Randomised phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbina (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2004 *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2004, 22, 14S, 7012.
- [30] Lilienbaum R, Bonomi P, Ansari R, Lynch T, Govindan R, Janne P, Hanna N: A phase II trial of cetuximab as therapy for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): final results. *ASCO Annual Meeting* 2005, abstr. 7036. www.asco.org.
- [31] Thienelt ChD, Bunn PA, Hanna N, Rosenberg A, Needle MN, Long ME, Gustafson DL, Kelly K: Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23, 34, 8786–8793.
- [32] Szostakiewicz B, Dziadziuszko R, Jassem J: Perspektywy zastosowania inhibitorów angiogenezy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Wsp Onkol* 2003, 7, 9, 668–674.
- [33] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM: Randomised phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004, 22, 11, 2184–2191.
- [34] Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry C, Johnson DH: Randomised phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. *ASCO Annual Meeting* 2005, abstr. 4. www.asco.org.
- [35] Rowińska-Zakrzewska E, Szturmowicz M: Celowane leczenie raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2004, 72, 453–459.
- [36] Krzakowski M, Kowalski D: Leczenie celowane w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Medipress Onkologia* 2005, 2, 3–8.

Adres do korespondencji:

Marcin Golecki
 Chair and Department of Pulmonology and Lung Neoplasms
 Silesian Piasts University of Medicine
 u. Grabiszyńska 105
 53-439 Wrocław
 Poland
 tel.: +48 71 334 95 59
 e-mail: mgolecki@wroclaw.opoka.org.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.01.2006 r.

Po recenzji: 10.06.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 9.11.2006 r.

Received: 10.01.2006

Revised: 10.06.2006

Accepted: 9.11.2006