

Magdalena Knetki-Wróblewska, Adam Płuzański, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*

EGFR tyrosine kinase inhibitors in the first-line or second-line treatment of patients with *EGFR* gene activating mutation

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Knetki-Wróblewska
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki
Piersiowej Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) stanowią nową grupę leków stosowanych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ustalenie znaczenia predykcyjnego mutacji aktywujących w genie *EGFR* umożliwiło wyodrębnienie grupy chorych odnoszących rzeczywiste korzyści kliniczne. W populacji chorych z obecną mutacją aktywującą *EGFR* otrzymujących leki z grupy TKI EGFR uzyskuje się ponad 60% obiektywnych odpowiedzi oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji do 10 miesięcy. W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano dotychczas wpływu na czas przeżycia całkowitego. Podobne korzyści obserwuje się u chorych leczonych w drugiej linii. Brak natomiast jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę sekwencyjnego stosowania TKI EGFR i chemioterapii w porównaniu z leczeniem w odwrotnej kolejności. Wydaje się jednak, że z uwagi na większą korzyść w zakresie wpływu na wskaźniki przeżycia oraz lepszą tolerancję leczenia i poprawę jakości życia optymalnym wyborem w pierwszej linii leczenia chorych z mutacją jest zastosowanie TKI EGFR. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami chorzy na zaawansowanego NDRP z obecną mutacją aktywującą w *EGFR* powinni otrzymać leczenie TKI, co w dużej grupie chorych umożliwiłoby uzyskanie przeżycia całkowitego przekraczającego 20 miesięcy. Celem opracowania było przeprowadzenie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zastosowania TKI w pierwszej i drugiej linii leczenia chorych na NDRP z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR*.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, inhibitory tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu, chemioterapia

ABSTRACT

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) are a new group of agents for non-small-cell lung cancer patients. Identification of the predictive value of activating *EGFR* gene mutations allowed selection of patients likely to achieve true clinical benefit. TKI-EGFR may produce objective responses in more than 60% of patients and prolong progression-free survival to 10 months in mutation-positive patients. No improvement of overall survival was shown in randomized trials. Similar benefits were observed in patients within second-line treatment. No data are available for superiority of TKI-chemotherapy sequence over the reverse use of chemotherapy and TKI. It is suggested, that TKI-EGFR should be first-line treatment for mutation-positive patients, because of PFS and ORR benefit, better tolerance of treatment and quality of life improvement. According to current guidelines, mutation-positive patients should receive TKI-EGFR with a probability of overall survival in a range of 20 months in majority of patients. We aimed to review the literature on the use of TKI-EGFR as first-line and second-line treatment for mutation-positive non-small-cell lung cancer patients.

Key words: non-small-cell lung cancer, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, chemotherapy

Wprowadzenie

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) pozostaje chorobą o jednoznacznie złym rokowaniu. Skuteczność chemioterapii jest ograniczona, odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) nie przekraczają 25–30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi 10–12 miesięcy [1]. Szczególną grupę chorych z rozpoznaniem NDRP stanowią osoby, u których stwierdza się mutacje aktywujące w obrębie genu *EGFR*. Częstość mutacji w genie *EGFR* jest zmienna — w populacji azjatyckiej występuje u 30–45% chorych, natomiast u osób rasy kaukaskiej wynosi 10–15%. Wspomniana mutacja dotyczy najczęściej chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego [2]. Wprowadzenie leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) znamienne poprawiło rokowanie w wyselekcjonowanej pod względem molekularnym grupie chorych. W ostatnich latach opublikowano wiele doniesień potwierdzających skuteczność TKI EGFR w populacji azjatyckiej i w populacji kaukaskiej. Celem pracy było przeprowadzenie przeglądu badań z losowym doбором chorych i podsumowanie możliwych strategii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* w aspekcie stosowania TKI EGFR zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w pierwszej linii leczenia chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*

Omawiane leki stanowią nową opcję w postępowaniu u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP. Początkowo skuteczność TKI EGFR oceniano w ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NDRP bez względu na stan biomarkerów (np. stopień ekspresji białka EGFR, liczbę kopii genu lub obecność mutacji aktywujących genu *EGFR*). Fakt stosowania TKI w połączeniu

z chemioterapią mógł dodatkowo wpłynąć na niską skuteczność leczenia. Przykładem są badania INTACT 1 i INTACT 2 [3, 4] (tab. 1).

Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TKI EGFR w pierwszej linii leczenia u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego gruczolakoraka płuca oraz potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* początkowo prowadzono w populacji wschodnioazjatyckiej, w kolejnych latach również w populacji kaukaskiej (tab. 2).

Mok i wsp. ocenili wyniki leczenia gefitynibem lub stosowania chemioterapii paklitakselem i karboplatiną uzyskane w grupie 1217 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca [6]. W analizowanej grupie stan biomarkerów oceniono jedynie u 35% chorych (odpowiedni materiał tkankowy) i wśród nich w 60% przypadków stwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* (najczęściej — delecja w eksonie 19. i mutacja punktowa w eksonie 21. L858R). W grupie chorych z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*, którzy otrzymywali gefitynib, zaobserwowano istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) ze zmniejszeniem względnego ryzyka progresji o 56% [0,48; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*), 0,36–0,64; $p < 0,001$]. Jednocześnie zaobserwowano, że chorzy bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* nie odnoszą korzyści z leczenia gefitynibem, a PFS jest dłuższy w przypadku stosowania chemioterapii. Odsetki obiektywnych odpowiedzi wyniosły w grupie chorych z potwierdzoną mutacją aktywującą 71% dla gefitynibu wobec 47% dla chemioterapii ($p < 0,001$), a w grupie chorych bez mutacji aktywującej odpowiednio 1,1% i 23,5%. W badaniu nie zaobserwowano różnic w zakresie OS.

W innych badaniach analizujących skuteczność gefitynibu u chorych rasy wschodnioazjatyckiej z rozpoznaniem gruczołowego raka płuca i potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* (WJTOG3405, NEJ002) uzyskano podobne wyniki [7, 8]. W 2012 roku opublikowano uaktualnione wyniki tych badań [11, 12]. Potwierdzono przewagę gefitynibu nad chemioterapią w odniesieniu do PFS (10,8 wobec 5,4 miesiąca; HR 0,322, 95% CI 0,236–0,438; $p < 0,001$) [12], ale ponow-

Tabela 1. Wybrane badania prowadzone u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca bez uwzględnienia znaczenia biomarkerów

Badanie	Rodzaj leczenia	Linia	ORR (%)	PFS (miesiące)
Giaccone i wsp., 2004 [3]	PG ± gefitynib	I	50,3 vs. 51,2	5,5 vs. 5,8
Herbst i wsp., 2004 [4]	PG ± gefitynib	I	30 vs. 30,4	4,6 vs. 5,3
Herbst i wsp., 2005 [5]	PC ± erlotynib	I	21,5 vs. 19,3	5,1 vs. 4,9
Gatzemeier i wsp., 2007 [1]	PG ± erlotynib	I	31,5 vs. 29,9	5,4 vs. 5,6

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

Tabela 2. Wybrane badania prowadzone u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*

Badanie	Leczenie	Linia	ORR* (%)	PFS* (miesiące)
Mok i wsp., 2009 [6]	Gefitynib vs. PC	I	71,2 vs. 47,3	9,5 vs. 6,3 (CI 0,36–0,64; p < 0,001)
Mitsudomi i wsp., 2010 [7]	Gefitynib vs. DC	I	62,1 vs. 32,2	9,2 vs. 6,3 (CI 0,336–0,710; p < 0,0001)
Maemondo i wsp., 2010 [8]	Gefitynib vs. PC	I	73,7 vs. 30,7	10,8 vs. 5,4 (CI 0,22–0,41; p < 0,001)
Han i wsp., 2012 [9]	Gefitynib vs. CG	I	84,6 vs. 37,5	8,0 vs. 6,3 (CI 0,269–1,100; p = bd)
Zhou i wsp., 2011 [10] Chen i wsp., 2013 [37]	Erlotynib vs. KG	I	82 vs. 36	13,7 vs. 4,6 (CI 0,105–0,256, p < 0,0001)
Rosell i wsp., 2012 [13] Costa i wsp., 2014 [14]	Erlotynib vs. CG/DC	I	58 vs. 15	10,4 vs. 5,1 (CI 0,23–0,49, p < 0,0001)
Douillard i wsp., 2014 [2]	Gefitynib	I	69,8	9,7

*Wyniki w populacji chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* leczonych TKI wobec chorych leczonych chemioterapią. DC — docetaksel + cisplatyna; PC — paklitaksel + karboplatyna; CG — cisplatyna + gemcytabina; KG — karboplatyna + gemcytabina; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; bd — brak danych; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych

nie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do mediany OS. W grupie chorych leczonych gefitynibem mediana OS wyniosła 27,7 miesiąca, a odsetek przeżyć 2-letnich osiągnął 58%, podczas gdy w grupie osób poddawanych chemioterapii wspomniane wartości wynosiły odpowiednio 26,6 miesiąca i 54% (HR 0,887; 95% CI 0,634–1,241; p = 0,483). Nie stwierdzono wpływu na OS rodzaju mutacji w genie *EGFR*, nie miały również znaczenia płeć lub status palenia tytoniu. Wykazano natomiast korzyść z zastosowania sekwencyjnie trzeciej linii leczenia systemowego. Chorzy, którzy po niepowodzeniu TKI *EGFR* w pierwszej linii otrzymali chemioterapię opartą na pochodnych platyny, a następnie pemetreksed lub docetaksel, uzyskali medianę czasu przeżycia całkowitego około 36 miesięcy, przy czym korzyści autorzy wiązali przede wszystkim z zastosowaniem pemetreksedu (p = 0,003).

W 2012 roku opublikowano wyniki badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w pierwszej linii leczenia u 174 chorych rasy kaukaskiej, u których stwierdzono obecność uogólnionego gruczolakoraka płuca z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* [13]. U większości chorych (ok. 65%) stwierdzono obecność delekcji w eksonie 19. genu *EGFR*. Grupę podzielono losowo na chorych leczonych erlotynibem lub otrzymujących dwulekową chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i gemcytabiny lub docetakselu. W grupie chorych leczonych erlotynibem uzyskano istotne wydłużenie PFS (10,4 wobec 5,1 miesiąca, HR 0,33, 95% CI 0,23–0,49, p < 0,0001). Zaobserwowano różnice w PFS w zależności od stanu mutacji T790M. U chorych leczonych erlotynibem, u których przed rozpoczęciem leczenia TKI stwierdzono jednoczesne występowanie

mutacji T790M, obserwowany PFS wyniósł 9,7 miesiąca w porównaniu z 15,7 miesiąca w grupie z obecną jedynie mutacją aktywującą. Stan mutacji T790M nie korelował z PFS w grupie otrzymującej chemioterapię [14]. Istotnym parametrem klinicznym wpływającym na PFS był stopień sprawności chorych określany według skali ECOG. Mediana PFS chorych w bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG 0) osiągnęła 23,9 miesiąca, podczas gdy w przypadku gorszego stanu sprawności (stopnie 1. i 2. według ECOG) wyniosła odpowiednio 8,8 i 8,3 miesiąca. W grupie chorych leczonych erlotynibem uzyskano 58% obiektywnych odpowiedzi, natomiast w grupie chorych poddawanych chemioterapii wskaźnik był niemal 4-krotnie niższy (15%) [13]. W badaniu OPTIMAL oceniającym skuteczność erlotynibu w pierwszej linii leczenia u 154 chorych rasy azjatyckiej z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* uzyskano istotne wydłużenie PFS w porównaniu z grupą chorych otrzymujących dwulekową chemioterapię z udziałem karboplatyny i gemcytabiny (13,7 wobec 4,6 miesiąca, HR 0,16, CI 0,105–0,256, p < 0,0001) [37]. Stwierdzono również różnice w PFS w zależności od rodzaju mutacji aktywującej genu *EGFR*. U chorych z delecją w eksonie 19. PFS wyniósł 15,3 miesiąca, natomiast u chorych z mutacją punktową L858R — 12,5 miesiąca (różnica nieistotna statystycznie, HR 0,58, p = 0,057) [43].

Inhibitory tyrozynowej kinazy *EGFR* nowej generacji

Gefitynib i erlotynib są zaliczane do grupy odwracalnych TKI *EGFR*. W ostatnich latach opublikowano kilka

doniesień dotyczących skuteczności nowego leku, czyli afatynibu (tab. 3). Afatynib jest nieodwracalnym TKI receptorów rodziny EGFR (typy 1., 2., 3. i 4.). Postuluje się również skuteczność afatynibu u chorych z mutacją T790M, będącą najczęstszą przyczyną pierwotnej i wtórnej oporności na odwracalne TKI. Początkowo skuteczność afatynibu oceniano u chorych, u których doszło do niepowodzenia po zastosowaniu jednego lub obu odwracalnych TKI oraz chemioterapii i udokumentowano skuteczność leku w porównaniu z placebo w odniesieniu do PFS (3,3 wobec 1,1 miesiąca, $p < 0,0001$) [15]. Nie obserwowano różnic w zakresie mediany OS w analizowanych podgrupach. W 2013 roku opublikowano wyniki badania oceniającego skuteczność afatynibu w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego gruczolakoraka płuca z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*. W ramieniu kontrolnym stosowano dwulekowy schemat chemioterapii oparty na pochodnych platyny i pemetrekseddie [16]. Grupę 345 chorych przydzielano losowo do ramienia z afatynibem lub chemioterapią. Uzyskano istotną korzyść pod względem PFS u chorych leczonych afatynibem (11,1 wobec 6,9 miesiąca). Lepsze wyniki (13,6 miesiąca) w odniesieniu do PFS uzyskali chorzy, u których stwierdzono delecję w eksonie 19. genu *EGFR* lub mutacją punktową L858R (w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono inne typy mutacji). Podobne wyniki uzyskali autorzy doniesienia opublikowanego w 2014 roku [17]. Na podstawie wyników przedstawionych badań jesienią 2013 roku afatynib został zarejestrowany w Unii Europejskiej do stosowania w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, u których występuje mutacja aktywująca w genie *EGFR*. W czasie Kongresu ASCO w 2014 roku przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy leczenia afatynibem chorych, u których stwierdzono najczęściej występujące mutacje w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub mutacja punktowa L858R w eksonie 21.) [18]. Wykazano wydłużenie OS w przypadku zastosowania afatynibu w tej grupie chorych (27,3 wobec 24,3 miesiąca, $p = 0,037$). W analizie podgrup stwierdzono, że korzyść odnosili jedynie chorzy z delecją w eksonie 19. genu *EGFR* (HR = 0,59; CI 0,45–0,77; $p < 0,001$), a u chorych z obecnością mutacji L858R nie wykazano wpływu na OS (HR = 1,25; CI 0,92–1,71; $p = 0,160$). Przedstawione wyniki wymagają potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Działania niepożądane podczas stosowania inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR

Leczenie z udziałem TKI EGFR charakteryzuje się odmiennym profilem toksyczności w porównaniu

z obserwowanym w czasie stosowania chemioterapii. Dominują zmiany skórne (wysypka, owrzodzenia, suchość, rogowacenie, przebarwienia, odbarwienia, zmiany owłosienia) występujące u ponad 70% chorych [5–17]. Ponadto obserwowane jest osłabienie, utrata masy ciała i biegunki w różnym stopniu nasilenia [5–17]. Objawy towarzyszące klasycznej chemioterapii, jak nudności, wymioty, powikłania hematologiczne, występują znacznie rzadziej [5–17]. Profil toksyczności gefitynibu i erlotynibu jest odmienny pod względem hepatotoksyczności, która częściej towarzyszy leczeniu gefitynibem (wzrost aktywności transaminaz może dotyczyć ponad 60% chorych) [8]. W przypadku erlotynibu częściej występuje biegunka i zmiany skórne. W tabeli 4 przedstawiono porównanie wybranych powikłań leczenia erlotynibem w populacji kaukaskiej [13]. Toksyczność 3. i 4. stopnia według *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) obserwowano u 45% chorych leczonych erlotynibem i 67% chorych otrzymujących chemioterapię [13]. Redukcja dawki erlotynibu była konieczna u 21% chorych, co wiązało się z powikłaniami. Należy podkreślić, że autorzy doniesień dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa erlotynibu w populacji azjatyckiej zgłaszali odsetek powikłań 3. i 4. stopnia według CTCAE na poziomie 17%, a u 6% chorych konieczne było zmniejszenie dawki leku z powodu powikłań [10]. Działania niepożądane afatynibu mają zbliżony charakter (tab. 5). Obserwowano jednak wyższe odsetki toksyczności, w tym również w stopniach 3. lub wyższym według CTCAE w zakresie biegunki, zmian skórnych i zapalenia błon śluzowych. U 8% chorych trwale zaprzestano leczenia z powodu niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie EGFR

W przebiegu NDRP — niezależnie od przyjętego sposobu postępowania — do progresji choroby dochodzi u niemal wszystkich chorych. Spośród metod leczenia systemowego w drugiej linii możliwe jest stosowanie chemioterapii docetakselem lub pemetrekseoldem oraz leków z grupy TKI EGFR. Skuteczność chemioterapii mierzona wskaźnikiem odpowiedzi w ogólnej populacji chorych nie przekracza 10% [19, 20]. Erlotynib w powyższym wskazaniu zarejestrowano na podstawie wyników badania BR21, w którym — w porównaniu z postępowaniem objawowym — wykazano znamienne wydłużenie PFS (2,2 wobec 1,8 miesiąca) i OS (6,7 wobec 4,7 miesiąca) w ogólnej populacji chorych na NDRP, u których doszło do niepowodzenia jednej lub dwóch linii leczenia systemowego [19]. Inne badania oceniające

Tabela 3. Wybrane badania oceniające skuteczność afatynibu prowadzone u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*

Badanie	Leczenie	Linia	ORR* (%)	PFS* (miesiące)
Sequist i wsp., 2012 [16]	Afatynib vs. CPem	I	56 vs. 23	11,1 vs. 6,9 (CI 0,43–0,78; p = 0,001)
Wu i wsp., 2014 [17]	Afatynib vs. CG	I	66,9 vs. 23	11 vs. 5,6 (CI 0,2–0,39; p < 0,0001)

*Wyniki w populacji chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* leczonych TKI wobec chorych leczonych chemioterapią; CPem — cisplatyna + pemetreksed; CG — cisplatyna + gemcytabina; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych

Tabela 4. Najczęstsze powikłania podczas stosowania erlotynibu i chemioterapii w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w populacji kaukaskiej [13]

Powikłanie	Erlotynib (%)		Chemioterapia (%)	
	Ogółem	3.–4. stopień	Ogółem	3.–4. stopień
Wysypka	80	13	5	–
Biegunka	57	5	18	–
Utrata apetytu	31	–	34	2
Oslabienie	57	6	72	20
Neutropenia	–	–	40	22
Gorączka neutropeniczna	–	–	4	3
Artralgia	11	1	6	1
Niedokrwistość	12	1	49	4

Tabela 5. Częstość występowania najczęstszych powikłań podczas leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (w nawiasie działania niepożądane w stopniach 3. lub wyższym według *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*)

Powikłanie	Erlotynib (%)	Gefitynib (%)	Afatynib (%)
Biegunka	25–57 (1–5)	34–54 (1–4)	88–95 (5–14)
Wysypka	73–80 (2–13)	66–85 (2–5)	80–89 (16)
Zmęczenie	5–57 (0–6)	11–39 (2–3)	18 (1)
Zmiany okołopaznokciowe	4 (0)	14 (0,3)	32–56 (11)
Zapalenie śluzówek	13 (1)	17 (0,2)	51–72 (5–8)

skuteczność TKI *EGFR* w leczeniu drugiej linii w ogólnej populacji chorych (bez uwzględnienia statusu mutacji w genie *EGFR*) nie potwierdziły obserwacji z badania BR.21 i nie wykazały wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego [21].

Wartość TKI *EGFR* w drugiej oraz dalszych liniach leczenia zaawansowanego NDRP oceniono w kilku badaniach III fazy, których wyniki nie są jednoznaczne pod względem wpływu na OS. W badaniu BR.21 wykazano większą skuteczność erlotynibu [19], natomiast nie zaobserwowano różnic w zakresie OS z zastosowania TKI *EGFR* wobec placebo w badaniach ISEL [22], INTEREST [23] i TITAN [24], przy czym w badaniach INTEREST i TITAN TKI *EGFR* porównano z chemioterapią docetakselem lub pemetreksedem. W ba-

daniu BR.21 większe korzyści były udziałem chorych z większą liczbą kopii genu *EGFR*, natomiast w badaniach INTEREST i TITAN skuteczność badanych metod leczenia była podobna w całej badanej populacji i większa w podgrupie osób z aktywującymi mutacjami genu *EGFR*. W omawianych badaniach analizę stanu mutacji w *EGFR* przeprowadzono u 13–40% chorych otrzymujących leczenie [22, 24, 25].

Opublikowano wyniki oceny skuteczności leczenia erlotynibem chorych rasy kaukaskiej, u których potwierdzono obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* [26]. W grupie chorych otrzymujących erlotynib w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka gruczołowego płuca mediana PFS wyniosła 13 miesięcy, a mediana OS osiągnęła 27 miesięcy. Nie obserwowano istotnych

różnic w zakresie przeżycia oraz obiektywnych odpowiedzi (74% i 67%) w porównaniu z grupą chorych otrzymujących TKI EGFR w pierwszej linii leczenia [26]. Dane pochodzące z analizy podgrup chorych z obecną mutacją *EGFR* leczonych lekami z grupy TKI w drugiej i kolejnych liniach leczenia wskazują na możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi radiologicznej u od 50% do ponad 90% chorych [26–30]. W niewielkim badaniu z losowym doбором chorych bezpośrednio porównano wartość erlotynibu oraz gefitynibu w drugiej linii leczenia NDRP i nie stwierdzono różnic między wymienionymi lekami w zakresie wskaźnika odpowiedzi oraz czasu przeżycia [31]. W analizie podgrupy chorych z obecną mutacją aktywującą *EGFR* zakwalifikowanych do badania III fazy porównującego skuteczność docetakselu z gefitynibem po niepowodzeniu pierwszej linii chemioterapii NDRP stwierdzono istotne wydłużenie PFS do 7 miesięcy wobec 4,1 miesiąca i zwiększenie częstości obiektywnych odpowiedzi z 21% do 42% na korzyść chorych otrzymujących gefitynib. Nie zaobserwowano różnic w grupie chorych bez mutacji *EGFR*. Z drugiej strony, zwraca się uwagę na niższe odsetki odpowiedzi uzyskiwanych w drugiej linii leczenia w porównaniu z odsetkami odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Szczegółowa analiza badania NEJ002 potwierdziła wcześniejsze obserwacje płynące z mniejszych badań [8]. U 56% chorych leczonych gefitynibem w drugiej linii stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź w porównaniu z 74% otrzymującymi lek w pierwszej linii.

Z uwagi na różnice w liczebności grup i retrospektywny charakter większości cytowanych analiz wnioski wymagają dalszego potwierdzenia. Jedną z hipotez potencjalnie mniejszej wrażliwości na TKI EGFR podczas kolejnych linii leczenia jest zmiana charakteru mutacji *EGFR* pod wpływem zastosowania chemioterapii pierwszej linii. Niektórzy autorzy twierdzą, że istnieje związek między ekspresją genu *ERCC1* warunkującym oporność na cisplatynę i stanem mutacji *EGFR* [32]. Do progresji choroby może dochodzić na skutek selekcji i promocji klonów komórek NDRP opornych na cisplatynę, w których stwierdza się nadekspresję białka ERCC1. Komórki te wykazują mniejszą częstość występowania mutacji aktywującej *EGFR*. Bai i wsp. przebadali na obecność mutacji w genie *EGFR* 22 chorych przed zastosowaniem przedoperacyjnej chemioterapii, a następnie przeprowadzili badania molekularne w materiale z wyciętego nowotworu. Jedynie u 12 spośród 22 badanych stan mutacji w *EGFR* sprzed chemioterapii neoadiuwantowej się nie zmienił [33]. Podobną zależność i zmniejszenie częstości mutacji aktywującej *EGFR* ocenianej w komórkach nowotworowych we krwi obwodowej stwierdzono wśród 264 chorych leczonych chemioterapią pierwszej linii. Zastrzeżeniem wobec wyników badania był wybór mniej czułej metody oceny stanu mutacji.

Na podstawie metaanalizy 23 badań (w tym 7 z porównaniem TKI EGFR i chemioterapii w drugiej linii leczenia NDRP) stwierdzono, że w grupie chorych z obecną mutacją w genie *EGFR* zastosowanie TKI EGFR umożliwia względne wydłużenie PFS o 66% w porównaniu z otrzymującymi chemioterapię [34]. Chorzy bez mutacji *EGFR* nie odnosili korzyści w drugiej linii leczenia. Brak jest wyników badań bezpośrednio porównujących sekwencję leczenia TKI EGFR w pierwszej lub drugiej linii z chemioterapią w dobranej molekularnie grupie chorych. Wyniki badania TORCH, w którym oceniano zastosowanie w pierwszej linii TKI EGFR i chemioterapię drugiej linii z ramieniem badanym, w którym stosowano odwrotną kolejność metod, nie są przekonujące [35]. Z planowanych 900 chorych do badania włączono ostatecznie 760 osób, z których jedynie u 39 stwierdzono mutację aktywującą genu *EGFR*. Obecność mutacji była istotnym czynnikiem predykcynym odpowiedzi na TKI EGFR. Głównym zastrzeżeniem do projektu badania był brak doboru molekularnego chorych. Kwalifikacja chorych o nieznanym stanie genu *EGFR* doprowadziła do wczesnego przerwania badania z uwagi na obserwowane skrócenie czasu przeżycia w grupie chorych otrzymujących sekwencyjnie TKI EGFR i chemioterapię. Istotnych informacji dostarczyłoby badanie u chorych z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR* bezpośrednio porównujące obie sekwencje leczenia.

Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR w pierwszej czy drugiej linii leczenia?

Osoby z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca i potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* stanowią niewielką grupę wśród całej populacji chorych z rozpoznaniem NDRP. Mutacja aktywująca w genie *EGFR* jest udokumentowanym czynnikiem predykcynym dla TKI w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia. Na podstawie przedstawionych wcześniej wyników badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo TKI należy stwierdzić, że TKI charakteryzują się korzystniejszym profilem toksyczności i poprawą jakości życia chorych w odniesieniu do klasycznej chemioterapii [10, 13, 36, 37]. Istotnie wyższe są również wskaźniki obiektywnych odpowiedzi oraz PFS. W większości opublikowanych dotychczas doniesień nie wykazano jednak wpływu na OS, który jest najważniejszym celem leczenia przeciwnowotworowego. Przyczyną braku różnic w zakresie OS może być stosowanie leków z ramion eksperymentalnych (TKI EGFR) u chorych z ramion kontrolnych (chemioterapia) w chwili wystąpienia progresji cho-

roby (mechanizm *cross-over*). Podczas całego procesu leczenia, w każdym z badań klinicznych, w których nie potwierdzono różnic w zakresie OS, większość chorych otrzymała podobne leczenie. Istniały jedynie różnice w kolejności przyjmowanych leków. Brak różnic w zakresie OS między grupami badanymi tłumaczy się faktem, że ponad 75% chorych poddawanych chemioterapii w pierwszej linii otrzymywało TKI EGFR w kolejnych liniach [38]. Obserwacje powyższe potwierdzono w metaanalizie oceniającej stosowanie TKI EGFR w pierwszej linii leczenia i chemioterapii w drugiej linii z odwrotną sekwencją [36]. Mimo braku wykazania różnic w OS zwraca się uwagę, że wśród chorych otrzymujących TKI i chemioterapię — niezależnie od kolejności zastosowania wymienionych leków — mediana OS przekracza 24 miesiące (w niektórych badaniach OS wynosił nawet około 36 miesięcy) [10, 11, 39]. W porównaniu z wartościami OS uzyskiwanymi w badaniach nad standardową chemioterapią wyniki te są niemal 2-krotnie dłuższe. W ogólnej populacji chorych z rozpoznaniem NDRP, u których stosowano chemioterapię z udziałem pochodnych platyny i pemetreksedu, mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca wobec 12,6 miesiąca u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego [40]. Obiecujące rezultaty dotyczące OS zaprezentowano na podstawie analizy badania FASTACT-2, w którym chorzy otrzymywali erlotynib lub placebo w dniach 15–28 każdego cyklu jednocześnie z chemioterapią zawierającą gemcytabinę (1250 mg/m² dzień 1. i 8.) i pochodną platyny [cisplatyna 75 mg/m² lub karboplatyna 5 × pole powierzchni pod krzywą (AUC, *area under curve*) w dniu 1.] [41]. W grupie otrzymującej TKI z obecną mutacją aktywującą w *EGFR* niezależnie od wydłużenia PFS z 6,9 miesiąca do 16,8 miesiąca ($p < 0,0001$) wykazano istotne różnice w OS (31,4 wobec 20,6 miesiąca, $p = 0,0092$). Należy zwrócić uwagę, że analizowana grupa stanowiła 22% populacji włączonej do badania i obserwacje te wymagają potwierdzenia w badaniu prospektywnym.

Wydaje się, że uzyskanie przeżycia przekraczającego 24 miesiące u chorych z mutacją aktywującą *EGFR* wynika z zastosowania zarówno TKI *EGFR*, jak i standardowej chemioterapii niezależnie od linii leczenia. Jednak w przeciwieństwie do chorych kwalifikowanych do badań klinicznych (dobry lub bardzo dobry stopień sprawności, nieobecność istotnych chorób współwystępujących) populacja osób leczonych w praktyce klinicznej jest bardziej zróżnicowana. Szacuje się, że ponad 30% chorych, w tym chorych z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR*, po zakończeniu leczenia pierwszej linii nigdy nie otrzyma kolejnych linii leczenia (tab. 6).

Głównymi przyczynami odstąpienia od leczenia po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii jest znaczne pogorszenie stopnia sprawności, odmowa dalszego leczenia, utrata z obserwacji lub zgon chorego. W tej

Tabela 6. Proporcja chorych z mutacją w *EGFR* w badaniach klinicznych III fazy, którzy otrzymali chemioterapię pierwszej linii i nie byli po progresji leczeni przy wykorzystaniu TKI *EGFR*

Badanie	Chorzy nieotrzymujący TKI <i>EGFR</i> w kolejnych liniach (%)
IPASS	36
WJTOG 3405	41
OPTIMAL	30

sytuacji u chorych z obecną mutacją w *EGFR* brak zastosowania TKI *EGFR* może wpłynąć na pogorszenie rokowania w związku z istnieniem korelacji między uzyskanym PFS i OS oraz skróceniem przeżycia po progresji choroby [42].

Przed rozpoczęciem stosowania TKI *EGFR* niezbędne jest oznaczenie stanu genu *EGFR*. Czas oczekiwania na wynik badań molekularnych nie powinien być dłuższy niż 10–14 dni, ale w praktyce klinicznej niejednokrotnie wynosi 3–4 tygodnie (konieczność przesłania materiału tkankowego do ośrodka wykonującego badanie lub pobrania nowego materiału do analizy). W sytuacji, w której u chorego istnieją wskazania do pilnego wdrożenia leczenia przyczynowego, opcją z wyboru pozostaje chemioterapia, a w przypadku stwierdzenia obecności mutacji aktywującej w *EGFR* TKI powinny być zastosowane w drugiej linii leczenia w momencie wystąpienia progresji choroby.

Podsumowanie

Stosowanie leków z grupy TKI *EGFR* jest najbardziej wartościowym — z uwagi na korzystny wpływ na PFS oraz jakość życia — postępowaniem w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane NDRP o histologicznej budowie innej niż rak płaskonabłonkowy, pod warunkiem obecności aktywującej mutacji w genie *EGFR*. Dotychczas nie opublikowano wyników prospektywnych badań, w których przeprowadzono porównanie wartości TKI *EGFR* w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia u chorych kwalifikowanych na podstawie oceny stanu genu *EGFR*. Obecnie (lipiec 2014 r.) w Polsce jest możliwe stosowanie TKI w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca (erlotynib, gefitynib) oraz wielkokomórkowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca o nieokreślonym podtypie (NOS, *not otherwise specified*) (gefitynib).

Piśmiennictwo

- Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A i wsp. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1545–1552.
- Douillard J., Ostoros G., Cobo M. i wsp. First-line gefitinib in caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *British Journal of Cancer* 2014; 110: 55–62.
- Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. i wsp. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial — INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 777–784.
- Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. i wsp. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 785–794.
- Herbst R.S., Prager D., Hermann R. i wsp. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5892–5899.
- Mok T., Wu Y., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121–128.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. i wsp. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380–2388.
- Han J., Park K., Kim S. i wsp. First-signal: first line single-agent icressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2063–2069.
- Zhou C., Wu Y., Chen G. i wsp. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–742.
- Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 15): a7521.
- Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M. i wsp. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann. Oncol.* 2013; 24: 54–59.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
- Costa C., Molina M.A., Drozdowskyj A. i wsp. The Impact of EGFR T790M Mutations and BIM mRNA Expression on Outcome in Patients with EGFR-Mutant NSCLC Treated with Erlotinib or Chemotherapy in the Randomized Phase III EURTAC Trial. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 2001–2010.
- Miller V., Hirsh V., Cadranell J. i wsp. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 528–538.
- Sequist L., Yang J., Yamamoto N. i wsp. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3327–3334.
- Wu Y., Zhou C., Hu C. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asia patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 213–222.
- Yang J., Sequist L., Schuler M. i wsp. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations: pooled analysis of two large open-label phase III studies (Lux-Lung3 and Lux-Lung 6 comparing afatinib with chemotherapy). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 5s (abstr. 8004).
- Shepherd F., Rodrigues-Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
- Hanna N., Shepherd F., Fossella F. i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1589–1597.
- Pallis A., Sefrass L., Dziadziuszko R. i wsp. Targeted therapies in the treatment of advanced/metastatic NSCLC. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 2473–2487.
- Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A. Jr i wsp. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5034–5042.
- Kim E.S., Hirsch V., Mok T. i wsp. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.
- Ciuleanu T., Stelmakh L., Cinenas S. i wsp. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 300–308.
- Douillard J., Shepherd F., Hirsh V. i wsp. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 744–752.
- 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.
- Ahn M.J., Park B.B., Ahn J.S. i wsp. Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 3860–3866.
- Han S.W., Kim T.Y., Hwang P.G. i wsp. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2493–2501.
- Rosell R., Ichinose Y., Taron M. i wsp. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 25–33.
- Sutani A., Nagai Y., Udagawa K. i wsp. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 1483–1489.
- Kim S.T., Uhm J.E., Lee J. i wsp. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012; 75: 82–88.
- Gandara D.R., Grimminger P., Mack P.C. i wsp. Association of epidermal growth factor receptor activating mutations with low ERCC1 gene expression in non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1933–1938.
- Bai H., Wang Z., Chen K. i wsp. Influence of chemotherapy on EGFR mutation status among patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3077–3083.
- Lee C.K., Brown C., Gralla R.J. i wsp. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105: 595–605.
- Grielloni C., Ciardiello F., Gallo C. i wsp. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3002–3011.
- Yang J., Hirsh V., Schuler M. i wsp. Symptom Control and Quality of life in LUX-Lung 3 a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3342–3350.
- Chen G., Feng J., Zhou C. i wsp. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): 1615–1622.
- Zhang Y., Sun Y., Wang L. i wsp. Sequential treatment of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III trials. *Oncol. Targets Ther.* 2013; 6: 1771–1777.
- Janne P., Wang X., Socinski M. i wsp. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2063–2069.
- Scagliotti G., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3543–3551.
- Wu Y., Lee J.S., Thongprasert S. i wsp. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 777–786.
- Broglio K.R., Berry D.A. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 1642–1649.
- Wu Y.L., Zhou C., Chen G. i wsp. First biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in chinese patients (PTS) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations (OPTIMAL, CTONG 0802). *Annals of Oncology* 2010; 21 (supl. 8): abstrakt: LBA14.