

Katarzyna Stencel^{1,2}, Daria Świniuch^{1,2}, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Molecular targeted therapy of patients with non-small-cell lung cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stencel K, Świniuch D, Ramlau R. Molecular targeted therapy of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 289–296.

DOI: 10.5603/OCP.2019.0025.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Stencel
 Katedra i Klinika Onkologii
 Uniwersytet Medyczny
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
 e-mail: k.stencel@post.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w Polsce i na świecie. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego (NDRP) niepłaskonabłonkowego raka płuca, a także chorzy z nowotworem o nieokreślonym podtypie histologicznym (NOS) mogą odnieść korzyść z leczenia celowanego, ponieważ w tych typach nowotworów najczęściej stwierdza się obecność zaburzeń molekularnych, takich jak mutacja aktywująca w genie *EGFR*, rearanżacja genów *ALK*, *ROS1* czy *NTRK* oraz mutacja w genie *BRAF*. Zaburzenia te są dodatnim czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej. Podkreśla się konieczność oznaczeń molekularnych u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca przed kwalifikacją do chemioterapii systemowej i w przypadku stwierdzenia zaburzeń molekularnych — zastosowania terapii celowanej w 1. linii leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, leczenie celowane

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of cancer-related death both in men and women in Poland and worldwide. Patients diagnosed with non-small-cell lung cancer (NSCLC) of non-squamous and not otherwise specified (NOS) histologies may benefit from targeted therapies, because these types of cancers most often harbor molecular disturbances such as activating *EGFR* gene mutations, rearrangements of *ALK*, *ROS1* or *NTRK* genes and *BRAF* gene mutation. These disorders are a positive predictors of the response to treatment with tyrosine kinase inhibitors. The necessity of molecular tests in patients with advanced NSCLC to be performed prior to qualification for systemic chemotherapy should be emphasized and — in the case of positive results — the use of targeted therapy in the first line treatment.

Key words: non-small-cell lung cancer, *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, targeted therapy

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 377–385

Wstęp

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet w Polsce i na świecie. W 2016 roku na raka płuca zachorowało w Polsce 14,5 tysiąca mężczyzn i 7,7 tysiąca kobiet. W tym samym roku odnotowano 16,2 tysiąca zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn

i 7,6 tysiąca zgonów z powodu raka płuca u kobiet [1]. W ostatnim czasie zwiększa się zachorowalność na raka gruczołowego płuca i w chwili obecnej stanowi on około 45% wszystkich rozpoznanych nowotworów płuca. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego (NDRP) niepłaskonabłonkowego raka płuca (chorzy na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego oraz chorzy z rozpoznaniem raka mieszanego, z przewagą wy-

mienionych podtypów histologicznych), a także chorzy z nowotworem o nieokreślonym podtypie histologicznym (NOS, *not-otherwise specified*) mogą odnieść korzyść z leczenia ukierunkowanego molekularnie, ponieważ w tych typach nowotworów najczęściej stwierdza się obecność zaburzeń molekularnych, takich jak mutacja aktywująca w genie *EGFR*, rearanżacja genów *ALK*, *ROS1* czy *NTRK* oraz mutacja w genie *BRAF*. Stwierdzenie obecności określonych zaburzeń molekularnych jest dodatnim czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia, wiążą się z poprawą jakości życia chorych, a ponadto wykazują odmienny profil toksyczności. Podkreśla się konieczność oznaczeń molekularnych w materiale tkankowym bądź — w przypadku braku dostępności — cytologicznym u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca przed kwalifikacją do chemioterapii systemowej i w przypadku stwierdzenia zaburzeń molekularnych — zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie w 1. linii leczenia.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dostępne w Polsce opcje terapeutyczne dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji w genach *EGFR*, rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1* (tab. 1 i 2).

Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR

Mutacje aktywujące w genie *EGFR* w populacji kaukaskiej występują u 10–15% chorych na raka gruczołowego lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego [2]. Stwierdza się je częściej u kobiet, osób młodych i niepalących tytoniu. Do najczęstszych mutacji stwierdzanych w genie *EGFR* należą delecja w eksonie 19., stanowiąca około 45% wszystkich stwierdzanych mutacji, oraz mutacja punktowa w eksonie 21., polegająca na substytucji leucyny arginina w kodonie 858 (L858R), stanowiąca 40–45% mutacji w genie *EGFR*. Inne mutacje w genie *EGFR* występują zdecydowanie rzadziej i obejmują między innymi substytucję w eksonie 18. czy insercję w eksonie 20. U wszystkich chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI, *epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors*) ostatecznie dojdzie do progresji choroby. Najczęstszym mechanizmem oporności na EGFR-TKI jest powstawanie wtórnych mutacji, między innymi mutacji T790M w eksonie 20. genu *EGFR*, którą stwierdza się u ponad 50% chorych z potwierdzoną progresją choroby w trakcie leczenia EGFR-TKI 1. lub 2. generacji [3]. Leczenie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru u chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* i powinno stanowić 1. linię

leczenia systemowego, a w przypadku, w którym 1. linię stanowiła klasyczna chemioterapia, powinno zostać zastosowane w 2. linii leczenia po stwierdzeniu progresji choroby. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR są lekami doustnymi i obejmują trzy generacje: inhibitory 1. generacji (gefitynib oraz erlotynib) dostępne w ramach programu lekowego zarówno w 1., jak i 2. linii leczenia; inhibitory 2. generacji (afatynib i dakomitynib, spośród których w Polsce dostępny jest jedynie afatynib w 1. linii leczenia); inhibitory 3. generacji (ozymertynib dostępny w Polsce dla chorych, u których stwierdzono obecność wtórnej mutacji oporności T790M w eksonie 20. genu *EGFR*).

Gefitynib

Gefitynib jest EGFR-TKI 1. generacji hamującym odwracalnie receptor EGFR (HER1), stosowanym raz dziennie w dobowej dawce 250 mg niezależnie od przyjmowanego posiłku [4]. W przeprowadzonym badaniu klinicznym 3. fazy IPASS, do którego włączano chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV rasy azjatyckiej porównywano skuteczność leczenia 1. linii gefitynibem oraz chemioterapią według schematu karboplatyna/paklitaksel. Wykazano przewagę gefitynibu w zakresie pierwszorzędnego punktu kontrolnego badania, jakim był czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) w całej badanej populacji oraz w podgrupie chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* [zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 52% na korzyść gefitynibu, mPFS 9,5 vs. 6,3 miesiąca, 95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) 0,36–0,64; $p < 0,001$]. Do najczęstszych działań niepożądanych w ramieniu z gefitynibem należały: wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, świąd skóry, zapalenie jamy ustnej, zapalenie wałków paznokciowych oraz biegunka, natomiast najczęstsze działania niepożądane chemioterapii obejmowały: nudności, wymioty, zaparcia, wyłysienie, neuropatię obwodową, neutropenię i niedokrwistość [5]. Podobną medianę PFS w 1. linii leczenia gefitynibem uzyskano u chorych rasy kaukaskiej z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*, których włączono do jednoramiennego badania klinicznego 4. fazy IFUM [6].

Erlotynib

Kolejnym EGFR-TKI 1. generacji, który można zastosować zarówno w 1., jak i w 2. linii leczenia, w przypadku gdy w 1. linii leczenia systemowego stosowano chemioterapię, jest erlotynib. Erlotynib podaje się w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 150 mg i powinno się go przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem bądź 2 godziny po posiłku [7]. Do wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania klinicznego

Tabela 1. Leczenie ukierunkowane molekularnie niedrobnokomórkowego raka płuca dostępne w ramach programu lekowego

TKI	Badanie kliniczne	Ramiona badania	Wyniki	Uwagi
EGFR-TKI				
Gefitynib	IPASS 3. faza	Gefitynib vs. karboplatyna + paklitaksel	*mPFS 9,5 vs. 6,3 miesiąca HR 0,48 (95% CI 0,36–0,64) p < 0,001	Rasa azjatycka, niepalący tytoniu lub palący niewiele Bez konieczności potwierdzenia EGFR+ 1. linia leczenia
Gefitynib	IFUM 4. faza	Gefitynib	*mPFS 9,7 miesiąca ORR 69%	Rasa kaukaska EGFR+ Badanie jednoramienne
Erlotynib	EURTAC 3. faza	Erlotynib vs. karboplatyna/ cisplatyna + docetaksel/ gemcytabina	*mPFS 10,4 vs. 5,1 miesiąca HR 0,37 (95% CI 0,25–0,54) p < 0,0001	Badanie europejskie 1. linia leczenia
Erlotynib	OPTIMAL 3. faza	Erlotynib vs. karboplatyna + gemcytabina	*mPFS 13,1 vs. 4,6 miesiąca HR 0,16 (95% CI 0,10–0,26) p < 0,0001	Rasa azjatycka 1. linia leczenia
Afatynib	LUX-Lung 3 3. faza	Afatynib vs. cisplatyna + pemetreksed	*mPFS 11,1 vs. 6,9 miesiąca HR 0,58 (96% CI 0,43–0,78) p = 0,001 CZĘSTE MUTACJE (del19, L858R ex21) *mPFS 13,6 vs. 6,9 miesiąca HR 0,47 (95% CI 0,34–0,65) p = 0,001 mOS del19 33,3 vs. 21,1 miesiąca HR 0,54 (95% CI 0,36–0,79) p = 0,0015	Badanie ogólnosiwiatowe 1. linia leczenia
Afatynib	LUX-Lung 6 3. faza	Afatynib vs. cisplatyna + gemcytabina	*mPFS 11 vs. 5,6 miesiąca HR 0,28 (95% CI 0,20–0,39) p < 0,0001 mOS 31,4 vs. 18,4 miesiąca HR 0,64 (95% CI 0,44–0,94) p = 0,023	Rasa azjatycka 1. linia leczenia
Ozymertynib	AURA 3 3. faza	Ozymertynib vs. cisplatyna/ karboplatyna + pemetreksed	*mPFS 10,1 vs. 4,4 miesiąca HR 0,30 (95% CI 0,23–0,41) p < 0,001 ORR 71% vs. 31%	Druga linia leczenia po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI 1. i 2. generacji
ALK-TKI				
Kryzotynib	PROFILE 1007 3. faza	Kryzotynib vs. pemetreksed/ docetaksel	*mPFS 7,7 vs. 3,0 miesiąca HR 0,49 (95% CI 0,37–0,64) p < 0,001	Kolejna linia leczenia
Kryzotynib	PROFILE 1014 3. faza	Kryzotynib vs. cisplatyna/ karboplatyna + pemetreksed	*mPFS 10,9 vs. 7,0 miesiąca HR 0,45 (95% CI 0,35–0,60) p < 0,001	1. linia leczenia
Alektynib	ALEX 3. faza	Alektynib vs. kryzotynib	*mPFS 34,8 vs. 10,9 miesiąca HR 0,43 (95% CI 0,42–0,58) p < 0,001	1. linia leczenia
Alektynib	ALUR 3. faza	Alektynib vs. pemetreksed/ docetaksel	*mPFS 9,6 vs. 1,4 miesiąca HR 0,15 (95% CI 0,08–0,29) p < 0,001	Kolejna linia leczenia
ROS1-TKI				
Kryzotynib	PROFILE 1001 1. faza	Kryzotynib	*ORR 72% mPFS 19,2 miesiąca	Badanie jednoramienne

mPFS (*median progression free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; HR (*hazard ratio*) — współczynnik hazardu; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

*Pierwszorządowy punkt końcowy badania

Tabela 2. Zastosowanie i schemat dawkowania TKI u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca EGFR+, ALK+ lub ROS1+

	Lek	Linia leczenia	Dawkowanie	Redukcja dawki	Podstawowe kryteria włączenia do programu lekowego	
EGFR+	Gefitynib	1. linia 2. linia	1 × 250 mg	Niezależnie od posiłku	Brak możliwości redukcji dawki	Rak gruczolowy lub wielkokomórkowy (tylko EGFR+), lub NDRP z przewagą raka gruczolowego lub wielkokomórkowego (tylko EGFR+), lub NDRP NOS (tylko EGFR+) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
	Erlotynib	1. linia 2. linia	1 × 150 mg	1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku	150 mg → 100 mg → 50 mg	
	Afatynib	1. linia	1 × 40 mg	1 godzinę przed lub 3 godziny po posiłku	40 mg → 30 mg → 20 mg Maksymalnie 50 mg	
	Ozymertynib	2. linia po niepowodzeniu EGFR-TKI 1. lub 2. generacji	1 × 80 mg	Niezależnie od posiłku	80 mg → 40 mg	
ALK+ ROS1+	Kryzotynib	1., 2. i 3. linia leczenia	2 × 250 mg	Niezależnie od posiłku	2 × 250 mg → 2 × 200 mg → 1 × 250 mg	W przypadku alektynibu nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
ALK+	Alektynib	1., 2. i 3. linia leczenia	2 × 600 mg	Łącznie z posiłkiem	2 × 600 mg → 2 × 450 mg → 2 × 300 mg	

3. fazy OPTIMAL włączono 165 dorosłych chorych na EGFR-dodatniego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, których losowo przydzielono do ramienia z erlotynibem lub chemioterapią (karboplatyna + gemcytabina). W badaniu wykazano przewagę erlotynibu w zakresie PFS nad chemioterapią opartą na pochodnych platyny (mPFS odpowiednio 13,1 vs. 4,6 miesiąca) z redukcją ryzyka progresji choroby o 84% w ramieniu z erlotynibem [8]. W badaniu klinicznym EURTAC, do którego włączano chorych rasy kaukaskiej z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* porównywano skuteczność erlotynibu i klasycznej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Również w populacji kaukaskiej wykazano przewagę erlotynibu w zakresie PFS, którego mediana wynosiła w tym badaniu odpowiednio 10,4 vs. 5,1 miesiąca dla chorych w ramieniu z erlotynibem i chemioterapią [9].

Afatynib

Afatynib jest nieodwracalnym inhibitorem pan-HER 2. generacji, wiążącym się z receptorem kowalencyjnie i hamującym tworzenie wszystkich homo- i heterodimerów receptorów rodziny HER. Afatynib przyjmuje

się w pojedynczej dawce dobowej wynoszącej 40 mg, co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 3 godziny po posiłku, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [10]. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia afatynibem oceniano w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych: LUX-Lung 3, będącym badaniem ogólnosiwiatowym, oraz LUX-Lung 6, do którego włączano jedynie chorych rasy azjatyckiej. W obu badaniach wykazano przewagę afatynibu w zakresie PFS nad chemioterapią (cisplatyna/pemetreksed w badaniu LUX-Lung 3 i cisplatyna/gemcytabina w badaniu LUX-Lung 6). Mediana PFS u chorych leczonych afatynibem w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention to treat population*) wynosiła 11,1 oraz 11 miesięcy odpowiednio dla badania LUX-Lung 3 i 6, podczas gdy mediana PFS u chorych leczonych chemioterapią — odpowiednio 6,9 i 5,6 miesiąca [11, 12]. U chorych z obecnością tak zwanych częstych mutacji (*common mutations*), to jest delecji w eksonie 19. oraz substytucji L858R w eksonie 21., wykazano jeszcze większą korzyść z zastosowania afatynibu (13,6 vs. 6,9 miesiąca w ramieniu z chemioterapią). Ponadto u chorych z obecnością delecji w eksonie 19., którzy byli leczeni afatynibem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*).

Jak wykazano w badaniu LUX-Lung 3, afatynib zmniejsza ryzyko zgonu o 46% w porównaniu z chemioterapią (mOS 33,3 vs. 21,1 miesiąca odpowiednio dla afatynibu i chemioterapii) [13]. Afatynib jest skuteczny również u chorych, u których od początku leczenia występują zmiany przerzutowe w ośrodkowym układzie nerwowym, wydłużając medianę PFS o blisko 3 miesiące w porównaniu z chemioterapią [14]. Łączna analiza wyników badań klinicznych LUX-Lung 2, 3 i 6 wykazała też skuteczność afatynibu w zakresie wydłużenia PFS u chorych z obecnością mutacji rzadkich w genie *EGFR*, jak na przykład mutacji G719X, L861Q oraz S768I [15]. Afatynib został również w tym wskazaniu zarejestrowany przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) [16].

Innym inhibitorem 2. generacji jest dakomitynib, który nie jest jeszcze w Polsce objęty refundacją w ramach programu lekowego. W badaniu klinicznym ARCHER1050 wykazano jego przewagę nad gefitynibem w zakresie PFS (mPFS 14,7 miesiąca dla dakomitynibu i 9,2 miesiąca dla gefitynibu) [17] oraz w zakresie OS (mOS odpowiednio 34,1 miesiąca vs. 26,8 miesiąca), za cenę znacznie większej toksyczności [18].

Nie bez znaczenia jest także fakt, że leczenie EGFR-TKI oprócz skuteczności w zakresie wydłużenia PFS czy wydłużenia OS cechuje się dodatkowo poprawą jakości życia chorych. W badaniach klinicznych LUX-Lung 3 i 6 wykazano, że leczenie afatynibem wiązało się z wydłużeniem w stosunku do klasycznej chemioterapii czasu do pogorszenia w zakresie trzech podstawowych objawów raka płuca, jakimi są kaszel, duszność oraz ból [14]. Należy podkreślić, że EGFR-TKI cechują się odmiennym profilem toksyczności i podstawowe działania niepożądane chemioterapii, takie jak nudności, wymioty, wypadanie włosów czy mielotoksyczność, występują podczas leczenia inhibitorami bardzo rzadko. Najczęstsze działania niepożądane EGFR-TKI obejmują biegunkę, wysypkę trądzikopodobną, która lokalizuje się głównie w obrębie skóry twarzy, dekoltu czy owłosionej skóry głowy, a także zapalenie wałów paznokciowych czy wzrost aktywności aminotransferaz [8, 9, 19, 20]. Różnice w profilu toksyczności występują też pomiędzy poszczególnymi inhibitorami — afatynib częściej powoduje biegunki i wysypkę, podczas gdy po gefitynibie częściej obserwuje się wzrost aktywności aminotransferaz. Działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie, są odwracalne i łatwo poddają się leczeniu objawowemu. W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) lub nietolerowanej przez chorego bądź nieustępującej pod wpływem leczenia objawowego toksyczności stopnia 2. (biegunka trwająca ponad 48 godzin lub wysypka nieustępująca przez ponad 7 dni) należy wstrzymać leczenie inhibitorem do czasu ustąpienia działania niepożąda-

nego lub zmniejszenia jego nasilenia do stopnia 1. Przy wznowieniu leczenia obowiązuje redukcja dawki leku, przy czym redukcja ta możliwa jest tylko w przypadku zastosowania erlotynibu (150 mg – 100 mg – 50 mg) i afatynibu (40 mg – 30 mg – 20 mg). W przypadku afatynibu, jeśli leczenie jest dobrze tolerowane przez pierwsze 3 tygodnie terapii, istnieje możliwość zwiększenia dawki do 50 mg/d.

Ozymertynib

Podczas leczenia EGFR-TKI u chorych, u których pierwotnie obserwuje się odpowiedź na leczenie, po czasie dochodzi rozwoju wtórnej oporności na leczenie i do progresji choroby. Za wtórną oporność na leczenie w 50–60% odpowiada obecność wtórnej mutacji T790M w eksonie 20. genu *EGFR* [21]. W przypadku progresji choroby podczas leczenia EGFR-TKI 1. lub 2. generacji należy dążyć do ponownego pobrania materiału do badania histopatologicznego w celu poszukiwania mutacji T790M. W przypadku, gdy pobranie to nie jest możliwe albo chory nie wyraża na nie zgody, oznaczenie takie może być przeprowadzone z krwi obwodowej. Po potwierdzeniu obecności mutacji T790M możliwe jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej 3. generacji, ozymertynibu. Ozymertynib wiąże się z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu kowalencyjnie i nieodwracalnie, wykazując aktywność zarówno w przypadku obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR*, jak i w przypadku obecności mutacji oporności T790M. Skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w 2. linii leczenia oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym AURA-3. Chorych z obecnością mutacji T790M losowo przydzielono w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego ozymertynib oraz do ramienia otrzymującego standardową chemioterapię (pemetrekseid + cisplatyna/karboplatyna) i wykazano wydłużenie PFS u chorych otrzymujących ozymertynib z redukcją ryzyka progresji choroby o 70% [mPFS 10,1 vs. 4,4 miesiąca; hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,30; 95% CI 0,23–0,41; $p < 0,001$]. Skuteczność ozymertynibu potwierdzono również u chorych, u których stwierdzono przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym. Dla tych chorych mediana PFS w ramieniu z ozymertynibem wynosiła 8,5 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca w ramieniu z chemioterapią (HR 0,32; 95% CI 0,21–0,49) [22]. Ozymertynib przyjmuje się w dawce dobowej 80 mg niezależnie od spożywanego posiłku, o stałej porze. W przypadku konieczności redukcji dawki ozymertynib powinien być stosowany w dobowej dawce 40 mg [23].

Na podstawie wyników badania klinicznego FLAURA ozymertynib został także zarejestrowany w leczeniu 1. linii chorych na NDRP z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*. W badaniu FLAURA chorych w stosunku 1:1 przydzielono losowo do ramienia otrzymują-

cego EGFR-TKI 1. generacji (erlotynib lub gefitynib) lub do ramienia otrzymującego ozymertynib. Wykazano wydłużenie mediany PFS w ramieniu z ozymertynibem w stosunku do chorych otrzymujących chemioterapię. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 18,9 i 10,2 miesiąca (HR 0,46; $p < 0,001$) [24]. Dane dotyczące OS nie są jeszcze dojrzałe.

W chwili obecnej w Polsce w ramach programu lekowego refundowane są erlotynib, gefitynib i afatynib w 1. linii leczenia oraz erlotynib i gefitynib w 2. linii leczenia u chorych, u których EGFR TKI nie był stosowany w 1. linii, a także ozymertynib w 2. linii u chorych z progresją choroby podczas stosowania EGFR-TKI 1. lub 2. generacji, z obecnością mutacji T790M w eksonie 20. genu *EGFR* [25].

Inhibitory kinazy tyrozynowej ALK

Odsetek chorych na NDRP, u których stwierdza się rearanżację w genie *ALK*, wynosi 3–7%. Zaburzenie to dotyczy prawie wyłącznie chorych na raka gruczołowego płuca, częściej z podtypem sygnetowatokomórkowym (*signet ring*), i jest częstsze u osób niepalących. Obecność rearanżacji praktycznie wyklucza obecność mutacji w genach *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* czy rearanżację w genach *ROS1* i *NTRK*. Rearanżacja prowadzi do powstania onkogenego genu fuzyjnego *EML4-ALK*, którego produkt wykazuje konstytutywną aktywność kinazy tyrozynowej, prowadząc tym samym do pobudzenia szlaków przekazujących sygnały wewnątrz komórki oraz transformacji nowotworowej i progresji nowotworu. Chorzy na ALK-dodatniego NDRP klinicznie często cechują się obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych/szyjnych, obecnością wysięku opłucnowego oraz wysokim odsetkiem pierwotnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Badanie rearanżacji w genie *ALK* jest obecnie rutynowo przeprowadzane u chorych na gruczołowego raka płuca przed rozpoczęciem leczenia systemowego, a jej obecność warunkuje wrażliwość komórek nowotworowych na drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej ALK. Podobnie jak EGFR-TKI, ALK-TKI również obejmują 3 generacje leków: 1. generacja (kryzotynib); 2. generacja (alektynib, cerytynib, brygatynib); 3. generacja (lorlatynib).

W chwili obecnej w Polsce w ramach programu lekowego refundowane są dwa inhibitory ALK: inhibitor 1. generacji — kryzotynib, zarówno w 1., jak i w 2. oraz 3. linii leczenia u chorych z progresją choroby po lub w trakcie leczenia pochodnymi platyny oraz od 1 lipca 2019 roku inhibitor 2. generacji — alektynib — dostępny podobnie jak kryzotynib w leczeniu 1. linii oraz w kolejnych liniach leczenia w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji kryzotynibu.

Kryzotynib

Skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu jednej wcześniejszej linii terapii opartej na pochodnych platyny oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym 3. fazy PROFILE 1007. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę lub standardową chemioterapię 2. linii (pemetreksed w dawce 500 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. Wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść z zastosowania kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią 2. linii. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 7,7 miesiąca i 3 miesiące (HR 0,49; 95% CI 0,37–0,64; $p < 0,001$), a odsetek odpowiedzi odpowiednio 65% i 20% ($p < 0,001$). W badaniu nie wykazano korzyści w zakresie OS, prawdopodobnie ze względu na możliwość zastosowania kryzotynibu u chorych z ramienia otrzymującego standardową chemioterapię 2. linii po stwierdzeniu u nich progresji choroby (*crossover*). Badacze zwrócili również uwagę na fakt, że kryzotynib miał korzystny wpływ na jakość życia chorych. W porównaniu ze stanem początkowym odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia takich objawów, jak: wyłysienie, kaszel, duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, ból barku czy ramienia, oraz znaczące opóźnienie nasilenia trzech głównych objawów raka płuca: kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej (4,5 miesiąca w ramieniu z kryzotynibem vs. 1,4 miesiąca w ramieniu z chemioterapią; HR 0,50; 95% CI 0,37–0,66; $p < 0,001$). Profil toksyczności kryzotynibu był odmienny od profilu toksyczności chemioterapii. Najczęstsze działania niepożądane, raportowane u co najmniej 5% chorych leczonych kryzotynibem, obejmowały: charakterystyczne dla tej grupy leków zaburzenia widzenia pod postacią osłabienia ostrości wzroku czy widzenia zamglonego oraz biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, obrzęki obwodowe, zaburzenia smaku, zawroty głowy czy zakażenia górnych dróg oddechowych. Działania niepożądane w większości miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz charakter przemijający i dobrze poddawały się leczeniu objawowemu. Do najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii należały natomiast zmęczenie, wyłysienie, duszność i wysypka [26].

Skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa kryzotynibu w leczeniu 2. linii chorych na ALK-dodatniego NDRP stały się podstawą przeprowadzenia badania klinicznego 3. fazy, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kryzotynibem w 1. linii. Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego PROFILE 1014 włączono 343 chorych na ALK-dodatniego zaawanso-

wanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (n = 172) lub standardową chemioterapię 1. linii [pemetreksed w dawce 500 mg/m² w skojarzeniu z pochodną platyny — cisplatyna w dawce 75 mg/m² — lub karboplatyną w dawce AUC (*area under curve*) 5 lub 6 mg/ml/min do maksymalnie 6 cykli] (n = 171). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS, a chorzy z ramienia z chemioterapią mieli możliwość przejścia do ramienia z kryzotynibem po stwierdzeniu progresji choroby (*crossover*). Podobnie jak w badaniu PROFILE 1007, w badaniu klinicznym PROFILE 1014 badacze również wykazali przewagę kryzotynibu nad chemioterapią w zakresie PFS (mediana odpowiednio 10,9 miesiąca vs. 7 miesięcy). Wykazano, że zastosowanie kryzotynibu w 1. linii leczenia zmniejsza ryzyko progresji choroby aż o 55% w porównaniu z chemioterapią (HR 0,45; 95% CI 0,35–0,60; p < 0,001). Ponadto u chorych otrzymujących kryzotynib stwierdzono istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (74% vs. 45%). Podobnie jak w badaniu PROFILE 1007, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, co wynika z projektu badania, w którym u większości chorych po stwierdzeniu progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii w kolejnej linii leczenia zastosowano kryzotynib (*crossover*). Mediana OS w ramieniu z kryzotynibem nie została osiągnięta, podczas gdy w ramieniu z chemioterapią wynosiła 47,5 miesiąca (HR 0,76; 95% CI 0,54–1,05; p = 0,09). Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 46 miesięcy i po skorygowaniu za pomocą odpowiednich narzędzi statystycznych o efekt *crossover* wykazano korzyść w zakresie OS u chorych leczonych kryzotynibem z redukcją ryzyka zgonu o 66% (mOS odpowiednio 59,8 vs. 19,2 miesiąca, HR 0,34; 95% CI 0,081–0,718) [27]. Typowe działania niepożądane ALK-TKI, które występują u chorych leczonych chemioterapią, zdecydowanie rzadziej obejmują: zaburzenia widzenia pod postacią błysków czy słupów światła, obrzęki obwodowe, biegunkę, zaparcia, wymioty, podwyższenie aktywności aminotransferaz. Natomiast podczas stosowania standardowej chemioterapii u chorych częściej występują: zmęczenie, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość czy zapalenie błony śluzowej jamy ustnej [28]. U chorych, u których do progresji choroby doszło podczas leczenia inhibitorem ALK 1. generacji, istnieje możliwość zastosowania inhibitora 2. generacji — brygatynibu, cerytynibu czy alektynibu.

Alektynib

Alektynib jest ALK-TKI 2. generacji, który, co bardzo istotne w przypadku ALK-dodatniego raka płuca, wykazuje również wysoką aktywność w obrębie ośrodkowego

układu nerwowego. Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku u chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni, oceniano w badaniu klinicznym ALEX. Do tego wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego włączono 303 chorych, których losowo przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego alektynib w dawce 600 mg 2 razy na dobę (n = 152) lub do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę (n = 151). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS w ocenie badacza, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: PFS w ocenie niezależnego komitetu (IRC, *independent review committee*), czas do progresji w ośrodkowym układzie nerwowym, ORR oraz OS. Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 17,6 miesiąca dla kryzotynibu oraz 18,6 miesiąca dla alektynibu progresję choroby lub zgon chorego odnotowano odpowiednio u 68% i 41% chorych. Po okresie 12 miesięcy progresji choroby nie stwierdzono u 68,4% chorych w ramieniu z alektynibem oraz 48,7% chorych w ramieniu z kryzotynibem (HR 0,47; 95% CI 0,34–0,65; p < 0,001). W ocenie IRC wykazano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie PFS u chorych leczonych alektynibem aż o ponad 15 miesięcy w porównaniu z kryzotynibem. U chorych w ramieniu z alektynibem mediana PFS wynosiła 25,7 miesiąca w porównaniu z 10,4 miesiąca w ramieniu z kryzotynibem (HR 0,50; 95% CI 0,36–0,70; p < 0,0001) [30]. W ocenie badaczy mediana PFS w ramieniu z alektynibem nie została osiągnięta: NE (17,7–NE).

Podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society for Medical Oncology*) w 2018 roku przedstawiono uaktualnione wyniki dotyczące PFS w ocenie badaczy. Wykazano, że zastosowanie alektynibu zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 57% w porównaniu z kryzotynibem i wydłuża czas wolny od progresji choroby. Mediana PFS w ramieniu z alektynibem wynosi prawie 3 lata (34,8 miesiąca vs. 10,9 miesiąca odpowiednio dla alektynibu i kryzotynibu, HR 0,43; 95% CI 0,42–0,58) [31]. W badaniu zwróciła uwagę duża aktywność wewnątrzczaszkowa alektynibu. W chwili włączenia do badania przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym występowały u 42% chorych w ramieniu z alektynibem i u 38% chorych w ramieniu z kryzotynibem. Wykazano, że czas do progresji zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym był istotnie dłuższy u chorych otrzymujących alektynib. Skumulowane ryzyko progresji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym lub powstania przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po 12 miesiącach leczenia ALK-TKI wynosiło 41,4% dla kryzotynibu i 9,4% dla alektynibu, zatem było ponad 4-krotnie niższe u chorych otrzymujących inhibitor 2. generacji [30]. Mediana PFS dla chorych z obecnością zmian przerzu-

towych w ośrodkowym układzie nerwowym wynosiła 27,7 miesiąca w grupie leczonej alektynibem oraz 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kryzotynib (HR 0,35) [31]. Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe. Protokół badania klinicznego ALEX nie przewidywał możliwości *crossover*, jednak część chorych leczonych kryzotynibem po progresji choroby otrzymywała alektynib w ramach innego badania klinicznego czy programu rozszerzonego dostępu. Odsetek działań niepożądanych był podobny w obu grupach, natomiast badacze zauważyli, że oba inhibitory różniły się znacząco profilem toksyczności. Do działań niepożądanych występujących częściej w grupie leczonej alektynibem należały niedokrwistość (20% vs. 5% w ramieniu z kryzotynibem), bóle mięśniowe (16% vs. 1%), zwiększone stężenie bilirubiny (15% vs. 1%), zwiększenie masy ciała (10% vs. 1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (7% vs. 2%) oraz reakcje nadwrażliwości na światło (5% vs. 0%). Natomiast działania niepożądane występujące częściej u chorych otrzymujących kryzotynib obejmowały nudności (48% vs. 14% w ramieniu z alektynibem), biegunkę (45% vs. 12%) oraz wymioty (38% vs. 7%). Działania niepożądane w stopniach 3.–5. występowały częściej w ramieniu z kryzotynibem (odpowiednio 41% dla alektynibu i 50% dla kryzotynibu), wobec czego alektynib wydaje się lekiem bezpieczniejszym [30].

Przewagę alektynibu nad chemioterapią u chorych, u których stwierdza się oporność na kryzotynib, potwierdzono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym 3. fazy ALUR, do którego włączono 107 chorych. U chorych dopuszczano wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii systemowej. Chorych losowo przydzielono w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego alektynib w dawce 600 mg 2 razy na dobę ($n = 72$) lub chemioterapię zgodną z wyborem badacza (pemetreksed w dawce 500 mg/m² lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie) ($n = 35$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS i wykazano jego wydłużenie w ramieniu z alektynibem w porównaniu z chemioterapią (mPFS odpowiednio 9,6 vs. 1,4 miesiąca; HR 0,15; 95% CI 0,08–0,29; $p < 0,001$). Odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących alektynib wyniósł 37,5%, podczas gdy u chorych leczonych chemioterapią zaledwie 2,9. Co ważne, alektynib okazał się bardzo skuteczny w zakresie zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN wynosił 54,2% dla alektynibu oraz 0% dla chemioterapii ($p < 0,001$). Nie bez znaczenia pozostaje również fakt korzystnego profilu bezpieczeństwa alektynibu. Odsetek zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni był porównywalny w obu grupach chorych [32].

Inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1

Odsetek chorych na NDRP z obecnością rearanżacji w genie *ROS1* wynosi 1–2% i jest wyższy w populacji azjatyckiej (2–3%). Rearanżacja w genie *ROS1* występuje częściej u kobiet (60%), u chorych w młodszym wieku, niepalących (75%), z rozpoznaniem raka gruczołowego, szczególnie podtypu litego, niskozróżnicowanego (G2–G3). U około 20% chorych stwierdza się zmiany przerzutowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Obecność rearanżacji w genie *ROS1* najczęściej wyklucza się z obecnością innych wiodących zaburzeń molekularnych.

Jedynym lekiem dostępnym w Polsce w ramach programu lekowego dla chorych na *ROS1*-dodatniego NDRP niezależnie od linii leczenia jest kryzotynib. Jego skuteczność i bezpieczeństwo w tym wskazaniu wykazano na podstawie wieloośrodkowego, jednoramiennego badania klinicznego 1. fazy PROFILE 1001. Do badania włączono 50 chorych, spośród których większość otrzymywała już wcześniej leczenie systemowe. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi na leczenie, który wyniósł 72%, podczas gdy mPFS wynosiła 19,2 miesiąca. Odsetek chorych, którzy pozostawali przy życiu po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia kryzotynibem, wynosił odpowiednio 91% i 79% [33].

Podsumowanie

Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią w przypadku chorych na NDRP przynosi niezadowalające efekty. Znaczna poprawa wyników leczenia i wydłużenie PFS oraz OS są możliwe przy zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wymaga to jednak oznaczeń molekularnych i poszukiwania zaburzeń molekularnych, których obecność jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie celowane. Terapie celowane są możliwe do zastosowania u niewielkiego odsetka chorych ze względu na niewielką częstość występowania zaburzeń molekularnych. Podkreśla się jednak konieczność ich poszukiwania już przed rozpoczęciem leczenia systemowego klasyczną chemioterapią, co stwarza możliwość bardziej wartościowej terapii w przypadku chorych z ich obecnością. Nie bez znaczenia są także poprawa jakości życia chorych leczonych TKI oraz opóźnienie nasilenia się objawów raka płuca. Dodatkowo, działania niepożądane TKI są odmienne od działań niepożądanych chemioterapii, zwykle łagodne bądź umiarkowane, odwracalne i łatwo poddające się leczeniu objawowemu. Dlatego też leczenie TKI powinno być rozważane w pierwszej kolejności w przypadku istnienia znanych celów molekularnych, dla których opracowano i zarejestrowano terapie systemowe.

Piśmiennictwo

1. <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
2. Lindeman N, Cagle P, Aisner D, et al. Updated molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13: 323–358.
3. Sharma S, Bell D, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7(3): 169–181, doi: 10.1038/nrc2088.
4. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137415/anx_137415_pl.pdf.
5. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *NEJM*. 2009; 361(10): 947–957, doi: 10.1056/nejmoa0810699.
6. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer*. 2014; 110(1): 55–62, doi: 10.1038/bjc.2013.721, indexed in Pubmed: 24263064.
7. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200509199999/anx_9999_pl.pdf.
8. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. 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(8): 735–742, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X, indexed in Pubmed: 21783417.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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(3): 239–246, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X, indexed in Pubmed: 22285168.
10. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf.
11. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3327–3334, doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806, indexed in Pubmed: 23816960.
12. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2): 213–222, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1, indexed in Pubmed: 24439929.
13. Yang JH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(2): 141–151, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
14. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-Line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(3): 380–390, doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.014, indexed in Pubmed: 26823294.
15. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015; 16(7): 830–838, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1, indexed in Pubmed: 26051236.
16. www.fda.gov.
17. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(11): 1454–1466, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
18. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomised study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018; 36(22): 2244–2250, doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994, indexed in Pubmed: 29864379.
19. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362(25): 2380–2388, doi: 10.1056/NEJMoa0909530, indexed in Pubmed: 20573926.
20. Sequist L, Martins R, Grunberg S, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 10; 26(20): 3472.
21. Santarpia M, Liguori A, Karachaliou N, et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer: Targets and Therapy*. 2017; 8: 109–125, doi: 10.2147/lctt.s119644.
22. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(7): 629–640, doi: 10.1056/NEJMoa1612674, indexed in Pubmed: 27959700.
23. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160202133956/anx_133956_pl.pdf.
24. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 113–125, doi: 10.1056/NEJMoa1713137, indexed in Pubmed: 29151359.
25. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.
26. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2385–2394, doi: 10.1056/NEJMoa1214886, indexed in Pubmed: 23724913.
27. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(22): 2251–2258, doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794, indexed in Pubmed: 29768118.
28. Solomon B, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(23): 2167–2177, doi: 10.1056/nejmoa1408440.
29. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(30): 3484–3515.
30. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 829–838, doi: 10.1056/NEJMoa1704795, indexed in Pubmed: 28586279.
31. Camidge D, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. ASCO 2018 Annual Meeting.
32. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018; 29(6): 1409–1416, doi: 10.1093/annonc/mdy121, indexed in Pubmed: 29668860.
33. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(21): 1963–1971, doi: 10.1056/NEJMoa1406766, indexed in Pubmed: 25264305.