

Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas



Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtinumą sąlygojančių onkologinių ligų. Pasaulyje naujų plaučių vėžio atvejų skaičius artėja prie 2 mln. Vėžio registro duomenimis, kasmet Lietuvoje plaučių vėžiu suserga apie pusantro tūkstančio žmonių, iš jų penkerius metus išgyvena tik 9,2 proc. moterų ir 8 proc. vyrų [1, 2]. Nepaisant šiuolaikinių diagnostikos metodų, plaučių vėžys nustatomas toli pažengęs, ir vienintelis gydymo būdas tėra sisteminis gydymas vaistais. Nors citotoksinė (nepageidaujama, neretai gyvybei grėsminga, poveikį sukelianti) chemoterapija pailgina plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ir pagerina gyvenimo kokybę, daugelis mokslininkų ir tyrėjų pripažįsta, kad chemoterapija yra pasiekusi savo galimybių ribas: didžiausias atsako į gydymą dažnumas – 25–35 proc., o išgyvenamumo mediana – 8–10 mėnesių [3].

ĮVADAS

Pastaraisiais metais onkologinių ligų, iš jų ir plaučių vėžio, gydymo metodai, pritaikant molekulinės biologijos ir genetikos mokslo laimėjimus, sparčiai tobulėja. Vis svarbesnis vaidmuo kasdienėje klinikinėje praktikoje tenka taikinių terapijai bei individualizuotam gydymui: esant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijai ar anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijai skiriama tirozino kinazės inhibitorių bei slopinama angiogenezė. Plaučių vėžio imunoterapija imunokontrolės taškų inhibitoriais, siekiant aktyvinti organizmo imunines ląsteles kovoti su vėžinėmis, – naujas gydymo būdas, ženkliai prailginantis plaučių vėžiu sergančiųjų gyvenimo trukmę lyginant su įprastine chemoterapija. Šiai dienai jau registruoti pirmieji imunoterapijos vaistai plaučių vėžiui gydyti.

Lietuvoje nuo 2011 metų EGFR tirozino kinazės inhibitorių gefitinibą, o vėliau ir erlotinibą įtraukus į Plaučių vėžio ambulatorinio gydymo, kurio išlaidos kompensuojamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto,

tvarkos aprašą, sukaupia pakankamai klinikinės patirties gydant plaučių vėžį EGFR tirozino kinazės inhibitoriais.

EGFR yra žmogaus epidermio augimo veiksnio receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor*, HER/ErbB) šeimos receptorių tirozino kinazė. Jos padidėjęs aktyvumas nustatomas esant įvairiems navikams, taip pat nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSCLC). Padidėjęs EGFR aktyvumas dėl EGFR geno didesnės raiškos, amplifikacijos, aktyvinančių mutacijų ar ligandų didesnės raiškos yra susijęs su kancerogenezės procesais. Kai kurie NSCLC navikai turi aktyvinančias EGFR geno mutacijas, kurios sukelia EGFR baltymų struktūros pokyčius, didinančius EGFR aktyvumą. EGFR tirozino kinazę galima slopinti tirozino kinazės inhibitoriais.

GEFITINIBAS – PIRMASIS TAIKINIŲ TERAPIJOS VAISTAS PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Gefitinibas (Iressa) yra geriamasis selektyvus EGFR tirozino kinazės inhibitorius, blokuojantis autofosforilinimo



Naujas gydymo būdas, ženkliai
prailginantis plaučių vėžiu
sergančiųjų gyvenimo trukmę,
lyginant su įprastine chemoterapija

mechanizmą bei ląstelės signalo perdavimą ir veiksmingai gydantis navikus, kurie turi EGFR tirozino kinazės domėnų aktyvinančių mutacijų. Gefitinibas – pirmasis taikinių terapijos vaistas, patvirtintas ES NSLPV gydyti.

II fazės klinikiniais tyrimais buvo nustatyta, kad bendroje NSLPV ligonių populiacijoje, kai liga progresavo po pirmos arba antros eilės chemoterapijos, 42–54 proc. atvejų gydymas gefitinibu ligą sustabdė, o simptomų kontrolę palaikė 35–43 proc. atvejų [4, 5]. Tačiau III fazės klinikinių tyrimų rezultatai bendroje NSLPV ligonių populiacijoje netikėtai buvo neigiami: tirozino kinazės inhibitoriai, derinami su chemoterapija, nepailgino ligonių gyvenimo trukmės [6, 7].

Kodėl gauti tokie prieštaringi rezultatai, tuo metu nebuvo žinoma. Prieš minėtus klinikinius tyrimus tam tikrai daliai ligonių (sergantiems bronchoalveoliniu plaučių vėžiu, nerūkantiems ir moterims) tirozino kinazės inhibitoriai kliniškai buvo veiksmingesni nei kitiems ligoniams. Šie faktai leido priėti prie išvados, kad egzistuoja molekuliniai jautrumo tirozino kinazės inhibitoriams mechanizmai. Tai patvirtinta 2004 metais, kai nepriklausomai vienas nuo kito T. J. Lynch ir bendr. ir J. G. Paez ir bendr. nustatė, kad aktyvinančios geno EGFR mutacijos siejasi su NSLPV ligonių atsaku į gefitinibą. T. J. Lynch tyrime iš devynių ligonių, turėjusių geno EGFR mutacijų, aštuoniems, o J. G. Paez visiems penkiems tirtiesiems nustatytas atsakas į gydymą gefitinibu. Tačiau atitinkamai nė vienas iš septynių ir keturių šių tyrimų dalyvių, kuriems geno EGFR mutacijų nerasta, klinikinio efekto nebuvo [8, 9].

Išsiaiškinta, kad navikiniame audinyje aktyvinančių EGFR geno mutacijų nustatoma 10–50 proc. (10–15 proc. europiečių, apie 30–50 proc. azijiečių) pacientų, sergančių NSLPV.

Nuo tada duomenų apie EGFR tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumą gydant NSLPV ligonius, kurių navikiniame plaučių audinyje nustatytos EGFR geno mutacijos, gauta atlikus keletą III fazės klinikinių tyrimų.

GEFITINIBO VEIKSMINGUMAS ESANT AKTYVINANČIOMS EGFR GENO MUTACIJOMS

Į IPASS (angl. *Iressa Pan-Asia Study*), pirmąjį III fazės klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą, atrinkta 1217 pacientų remiantis klinikiniais atrankos kriterijais, leidžiančiais numatyti EGFR tirozino kinazės veiksmingumą (azijiečiai, nerūkantys ar anksčiau rūkę minimaliai, sergantys plaučių

adenokarcinoma). Jie atsitiktinai paskirti į gefitinibo ar chemoterapijos (karboplatina ir paklitakseliu) grupę. Gydant gefitinibu, vienų metų išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo reikšmingai didesnis (24,9 proc.), lyginant su ligoniais, kurie buvo gydyti chemoterapija (6,7 proc.). Ištyrus navikinį audinį, aktyvinančios EGFR geno mutacijos buvo nustatytos 59,7 proc. tiriamųjų. Grupėje ligonių, kuriems, radus aktyvinančią EGFR geno mutaciją, buvo skirtas gydymas gefitinibu, nustatytas reikšmingai didesnis atsakas į gydymą dažnumas (71,2 proc.) ir ilgesnis laikotarpis be ligos progresavimo (9,5 mėn.), lyginant su pacientais, kurie gydyti chemoterapija (atitinkamai 47,3 proc. ir 6,3 mėn.). Nesant aktyvinančių EGFR geno mutacijų, chemoterapija buvo veiksmingesnė už gefitinibą. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai viršijo lūkesčius: ligonių gyvenimo trukmė pailgėjo net iki trijų kartų, lyginant su istoriniais duomenimis (22 mėn., palyginti su 8–10 mėn. standartinės chemoterapijos). Gefitinibas reikšmingiau pagerino ligonių gyvenimo kokybę bei sąlygojo mažiau nepageidaujamų reiškinių [10].

IPASS klinikinio tyrimo rezultatai iš esmės pakeitė plaučių vėžio gydymo standartus – įrodyta, kad, esant aktyvinančioms EGFR geno mutacijoms, gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais yra reikšmingai efektyvesnis nei standartinė chemoterapija, ir pacientų atranka gydymui turi būti grįžta ne klinikiniais, o molekuliniais genetinėmis kriterijais. Remiantis šiuo klinikiniu tyrimu, nuo 2009 metų gefitinibas buvo rekomenduotas ir patvirtintas kaip pirmos eilės vaistas nustačius aktyvinančią EGFR geno mutaciją sergant NSLPV.

Vėlesni III fazės klinikiniai tyrimai buvo atlikti su ligoniais, kuriems nustatytos aktyvinančios EGFR geno mutacijos. Bendras atsakas į gydymą dažnumas (62,1–84,6 proc.), išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (8,0–10,8 mėn.) bei gyvenimo kokybės pagerėjimas buvo reikšmingai didesni gefitinibo grupėje, palyginti su chemoterapija (atitinkamai 30,7–37,5 proc. ir 5,4–6,6 mėn.). Bendro išgyvenamumo mediana siekė net iki 38,8 mėnesių. Gydymas gefitinibu šiuose III fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujamas poveikis reikšmingai retesnis nei standartinės chemoterapijos grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo išbėrimas – iki 66 proc. (tačiau tik 3 proc. ≥ 3 laipsnio) bei viduriavimas – iki 47 proc. (tačiau tik 4 proc. ≥ 3 laipsnio) [11–13].

Kadangi dauguma klinikinių tyrimų buvo vykdomi azijiečių populiacijoje, 2013 metais pristatytas IV fazės klinikinis tyrimas, skirtas gefitinibo veiksmingumui ir saugumui esant aktyvinančiai EGFR geno mutacijai įvertinti baltųjų rasės populiacijoje. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų IIIA–IV stadijos NSLPV sergantys ligoniai, 0–2 balų funkcinės būklės pagal ECOG, kuriems nustatyta aktyvinanti EGFR geno mutacija. Kaip pirmos eilės vaistą tiriamiesiems skirtas geriamasis gefitinibas – po 250 mg 1 kartą per dieną. Pagrindinė vertinamoji baigtis – atsakas į gydymą. Antrinės baigtys: ligos kontrolės dažnumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas, saugumas. Iš 1 060 atrankoje dalyvavusių tiriamųjų

aktyvinančios EGFR mutacijos nustatytos 108-iems, 106 pacientai įtraukti į tyrimą. Tiriamųjų charakteristikos: vidutinis amžius – 65 metai, 70,8 proc. moterų, 92,5 proc. IV stadijos, geros funkcinės būklės (tik 6,6 proc. 2 balai pagal ECOG), 94,4 nerūkantys ar metę rūkyti, delecija 19 egzone – 65,1 proc., mutacija 21 egzone – 31,1 proc. Rezultatai: bendras atsako dažnumas – 69,8 proc., ligos kontrolės dažnumas – 90,6 proc., išgyvenamumas be ligos progresavimo (mediana – 9,7 mėn., 12 mėn. – 38,5 proc.), bendras išgyvenamumas (mediana – 19,2 mėn., 12 mėn. – 70,4 proc.). Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami reiškiniai: išbėrimas – 44,9 proc. (0 proc. ≥ III laipsnio), viduriavimas – 30,8 proc. (3,7 proc. ≥ III laipsnio) [14].

GYDYMAS EGFR TIROZINO KINAZĖS INHIBITORIAIS LIETUVOJE

2012 metais paskelbti rezultatai pirmojo ir vienintelio Lietuvoje atlikto tyrimo, skirto įvertinti EGFR geno mutacijų dažnumą ir gydymo EGFR tirozino kinazės inhibitoriais efektyvumą sergant NSLPPV. EGFR mutacijos buvo nustatytos 9,71 proc. tiriamųjų (10 iš 103), dažniau moterims ir nerūkantiems asmenims. Esant aktyvinančioms EGFR geno mutacijoms, reikšmingai didesnis atsako dažnumas (85,7 proc.) bei ilgesnis laikotarpis be ligos progresavimo (mediana nepasiekta) buvo grupėje pacientų, gydytų EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, palyginti su gydytais chemoterapija (atitinkamai 32,9 proc. ir 5,6 mėn.) [15]. 2013–2014 metais paskelbti rezultatai tyrimų, kuriuose pirmą kartą apžvelgtas EGFR geno mutacijų dažnumas Europos šalių klinikinėje praktikoje, įtraukiant į analizę ir Lietuvos mokslininkų duomenis. Šių tyrimų duomenimis, EGFR mutacijų dažnumas Europoje svyruoja nuo 4,5 iki 37 proc., vidutiniškai – 13,8 proc. [16, 17].

Atnaujintais 2014 metų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų duomenimis, EGFR geno mutacijų dažnumas tiriant nesmulkiųjų ir ne plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius ligonius yra 15,8 proc. Gydant šiuos pacientus EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, jų išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo reikšmingai ilgesnė nei gydytų standartine chemoterapija (13,6 mėn. ir 5,6 mėn.), o kai kurių pacientų siekė net 21,2 mėnesius (nepublikuoti duomenys).

Įvertinus EGFR tirozino kinazės efektyvumą, rekomenduojama dėl EGFR geno mutacijų ištirti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kai negalimas lokalus radikalus gydymas) ar metastaziniu NSLPPV, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais. Pacientų atranka molekuliniais tyrimams priklauso nuo plaučių vėžio histologinio tipo ir atliktos procedūros. Radikaliai rezekavus plaučių naviką operacijos metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar adenokarcinomos komponentą turinčiu naviku (pvz., adenoskvamozine karcinoma) sergančius ligonius, o plokščiųjų ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma ar didelių ląstelių karcinoma sergančius ligonius tirti nerekomenduojama.

Smulkiųjų biopsijų metu rekomenduojama tirti adenokarcinoma ar adenokarcinomos komponentą turinčiu naviku sergančius ligonius. Jei smulkiųjų biopsijų metu nustatoma plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių karcinoma ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, rekomenduojama tirti ligonius dėl EGFR mutacijų tais atvejais, kai papildomais imunohistocheminiais tyrimais nustatoma adenokarcinomos komponentui būdingų imunohistocheminių požymių ar lieka nesmulkiųjų ląstelių karcinomos nepatikslingos kitaip diagnozė. Kai nepakanka tiriamosios medžiagos papildomiems imunohistocheminiams tyrimams ir nėra galimybės pakartoti biopsijos, dėl EGFR geno mutacijų konsiliumo sprendimu galima tirti ligonius, sergančius plokščiųjų ląstelių karcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma, neklasifikuojama kitaip, ar smulkiųjų ląstelių karcinoma, jei negalima paneigti adenokarcinomos komponento ir yra klinikinių predikcinių tirozino kinazės inhibitorių veiksmingumo veiksmių (jaunas amžius, nerūkė ar buvę lengvi rūkoriai, per metus surūkydavę mažiau nei 15 cigarečių pakelių) [18].

ATSPARUMO IŠSIVYSTYMAS GYDANT PIRMOS KARTOS EGFR TIROZINO KINAZĖS INHIBITORIAIS

Nepaisant ženklaus klinikinio efektyvumo, daugumai plaučių vėžiu sergančiųjų, gydomų pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriais, liga pradeda progresuoti po 1–2 metų. Atlikę pakartotines biopsijas mokslininkai nustatė keletą molekulinį pažeidimų, atsakingų už atsparumo išsivystymą (MET amplifikaciją, HER2 amplifikaciją, transformaciją į smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, mezenchiminę epitelinę transformaciją ir kt.), iš kurių dažniausias (nustatomas per 60 proc. atvejų) yra naujos mutacijos T790M EGFR gene atsiradimas [19]. Atsiradus šiai naujai mutacijai pakinta EGFR tirozino kinazės domenai ir pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriai nebegali efektyviai jungtis ir slopinti šio receptoriaus veiklos [20].

Vienas iš būdų, bandant įveikti šį atsparumo mechanizmą, buvo antros kartos EGFR tirozino kinazių (afatinibo, dakomitinibo), pasižyminčių negrįžtamu platesnio spektro ErbB šeimos receptorių slopinimu, įvedimas į klinikinę praktiką. Ir nors antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriai buvo veiksmingi eksperimentiniuose ikiklinikiniuose tyrimuose bei gydant pirmos eilės plaučių vėžį, jų efektyvumas gydant atsparų plaučių vėžį su nustatyta EGFR T790M mutacija buvo saikingas (atsako dažnis mažiau nei 10 proc., išgyvenamumas be ligos progresavimo – mažiau nei 4 mėnesiai) [21]. Pagrindinė to priežastis ta, kad plaučių vėžiu sergančiųjų kliniškai toleruojama antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorių dozė (kurią apibūdina nemutuoto EGFR slopinimas) buvo nepakankama atsparumo mutacijai T790M EGFR gene nuslopinti.

OSIMERTINIBAS – TREČIOS KARTOS EGFR TIROZINO KINAZĖS INHIBITORIUS

Osimertinibui (*Tagrisso*, AZD9291) būdingas selektyvus negrįžtamas poveikis tiek aktyvinančioms, tiek atsparioms EGFR geno mutacijoms (tarp jų T790M), bet jis praktiškai neblokuoja nemutavusių, vadinamojo laukinio tipo, EGFR geno receptorių, todėl nesukelia nepageidaujamo poveikio, būdingo pirmos ir antros kartos EGFR tirozino kinazės inhibitoriams (bėrimų, viduriavimo ir kt.).

Osimertinibas esant reikšmingam klinikiniam efektui buvo pagreitintai registruotas JAV ir Europos atsakingų įstaigų lokaliai progresavusio ir metastazavusio EGFR mutacijai T790M teigiamo NSLPV gydymui remiantis I ir II fazės klinikinių tyrimų rezultatais. Į šiuos klinikinius tyrimus įtraukti pacientai, kuriems plaučių vėžys progresavo gydant tirozino kinazės inhibitoriais ir kuriems nustatyta atspari EGFR T790M mutacija navikiniame audinyje. Šių klinikinių tyrimų duomenimis, stebėtas atsako dažnis 61–71 proc., ligos kontrolės dažnis 90–95 proc., atsako trukmė 7,8–12,4 mėn., išgyvenamumas be ligos progreso – 8,6–13,5 mėn. Gydymas osimertinibu (*Tagrisso*) kliniškai gerai toleruojamas, nes III–IV laipsnio nepageidaujamų poveikių pasitaikė tik nuo 0 iki 1,2 proc. tiriamųjų [22, 23]. Atsparią EGFR mutaciją T790M galima nustatyti tiek navikiniame plaučių audinyje, tiek ligonių kraujo plazmoje. Pastarasis metodas ypač naudingas, nes plaučių vėžiui progresuojant ne visais atvejais yra įmanomos pakartotinės biopsijos.

APIBENDRINIMAS

Taikinių terapija – tai kokybiškai naujas plaučių vėžio gydymo standartas, pailginantis plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ir pagerinantis gyvenimo kokybę. Gefitinibas, pirmos kartos EGFR tirozino kinazės inhibitorius, yra efektyvus ir saugus pirmos eilės vaistas NSLPV gydyti ligoniams, kuriems nustatyta aktyvinančios EGFR geno mutacijos. Osimertinibas – kitas veiksmingas ir ypač gerai toleruojamas gydymo būdas gydant atsparų EGFR tirozino kinazės inhibitoriams plaučių vėžį.

967.770,011/04/16/LT Publikaciją remia UAB „AstraZeneca Lietuva“.

LITERATŪRA

- Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Lietuvos Vėžio Registras. Pasiekta www.is.lt/cancer_reg
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomised trial. *JAMA*. 2003; 290(16): 2149-58.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial gefitinib for previously-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-2246.
- Herbst RS, Giaccone G, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall- cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22:777-784.
- Herbst RS, Giaccone G, Shiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced nonsmall- cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22:785-794.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordell R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2129-2139.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304: 1497-1500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin- paclitaxel in pulmonary adenocarci-

- noma. *N Engl J Med*. 2009; 361: 947-957.
- Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1122-1128.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. 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, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2380-2388.
- Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Efficacy, safety and tolerability results from a Phase IV, open-label, single-arm, study of first-line gefitinib in Caucasian patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO)* 2013.
- Vaguliene N, Žemaitis M, Šarausakas V, et al. The role of mutation status of the epidermal growth factor receptor gene in advanced non-small cell lung cancer. *Medicina (Kaunas)* 2012; 48(4):175-81.
- Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, et al. EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(12):2800-2812.
- Hantson I, Dooms Ch, Verbeken E, et al. Performance of standard procedures in detection of EGFR mutations in daily practice in advanced NSCLC patients selected according to the ESMO guideline: a large Caucasian cohort study. *Translational Respiratory Medicine* 2014, 2:9.
- Žemaitis M. (redaktorius). Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas 2013; 67 psl.
- Yu HE, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res* 2013, 19 (8): 2240-2247.
- Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070-2075.
- Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. 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.
- Jänne PA, Ahn M, Kim D, et al. A phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKI-resistant advanced NSCLC – updated progression-free survival and duration of response data. Presented at: European Lung Cancer Conference; April 15-18, 2015; Geneva, Switzerland. Abstract LBA3.
- Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689-1699.