

Marcin Nicoś¹, Paweł Krawczyk¹, Michał Szczyrek^{1,2}, Sławomir Mańdziuk¹, Bożena Jarosz³,
Kamila Wojas-Krawczyk¹, Tomasz Kucharczyk¹, Katarzyna Reszka⁴, Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra Interny z Zakładem Pielęgniarstwa Internistycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Instytut Genetyki i Immunologii GENIM Sp. z o.o. w Lublinie

Czy stosujemy spersonalizowane leczenie raka płuca? Wykorzystanie badań molekularnych w planowaniu wielu linii leczenia u chorego na gruczolakoraka płuca

Do we apply a personalised lung cancer therapy? Use of molecular tests in scheduling a multilineage treatment in a patient with lung adenocarcinoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Nicoś M, Krawczyk P, Szczyrek M et al. Do we apply a personalised lung cancer therapy? Use of molecular tests in scheduling a multilineage treatment in a patient with lung adenocarcinoma. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 24–29. DOI: 10.5603/OCP.2017.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Nicoś
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
e-mail: marcin_nicos@interia.pl

STRESZCZENIE

W wielodyscyplinarnym podejściu do leczenia chorych na raka płuca coraz większą rolę odgrywają terapie ukierunkowane molekularnie, które można zastosować w genetycznie wyselekcjonowanej grupie chorych. Personalizacja leczenia zwiększa liczbę opcji terapeutycznych, wydłuża przeżycie chorych oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia efektów ubocznych terapii, mogących zagrazać życiu. W niniejszym opracowaniu przeanalizowano proces leczenia 57-letniego mężczyzny chorego na gruczolakoraka płuca, u którego wykryto mutację aktywującą w genie *EGFR*. Oprócz diagnostycznej segmentektomii oraz paliatywnej hemipelwektomii i radioterapii przerzutu do stawu biodrowego, a także operacji cytoredukcyjnej guza pierwotnego, u chorego zastosowano sześć linii leczenia systemowego opartych zarówno na nowoczesnych terapiach ukierunkowanych molekularnie i immunoterapeutykach, jak i standardowych cytostatykach, co pozwoliło uzyskać trzyletnie przeżycie pacjenta. Niezależnie od dobrego stanu ogólnego i dobrej tolerancji leczenia uporczywość kontynuowania terapii mimo braku dłuższej stabilizacji choroby pozostaje dyskusyjna.

Słowa kluczowe: gruczolakorak płuca, chemioterapia, terapia ukierunkowana molekularnie, immunoterapia

ABSTRACT

Molecularly targeted therapies, which can be used in genetically selected patients, play an increasing role in the multidisciplinary approach to the treatment of lung cancer. Treatment personalisation extends the scope of therapy, prolongs survival of patients and decreases the risk of life-threatening side effects. In this report, we present the diagnostic and therapeutic history of a 57-year-old male with lung adenocarcinoma and activating *EGFR* gene mutation. The whole therapeutic approach involved a diagnostic segmentectomy, cytoreductive surgery of the primary tumour, and a palliative hemipelvectomy of metastases in the right hip joint followed by adjuvant radiotherapy as well as six lines of systemic treatment based on standard cytostatics and novel personalised agents. Regardless of a patient's good performance status and relatively good tolerance of the treatment, futile continuation of the therapy despite the lack of a longer stabilisation of the disease remains questionable.

Key words: lung adenocarcinoma, chemotherapy, molecularly targeted therapy, immunotherapy

Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu oddechowego oraz jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie ze śmiertelnością sięgającą 86%. Na wybór odpowiedniej strategii leczenia wpływają przede wszystkim stopień zaawansowania choroby, typ histologiczny oraz status molekularny i immunologiczny nowotworu [1, 2]. Poza zabiegiem operacyjnym w wielodyscyplinarnym postępowaniu u chorych na raka płuca największą rolę odgrywają chemioterapia i radioterapia. Terapie spersonalizowane, oparte na inhibitorach kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib) i ALK (kryzotynib, cerytynib, alektynib), prowadzą do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu ze standardową chemioterapią [3, 4]. Immunoterapeutyki ukierunkowane na punkty kontroli odpowiedzi immunologicznej wykazują wysoką skuteczność u części chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) [5].

Opis przypadku

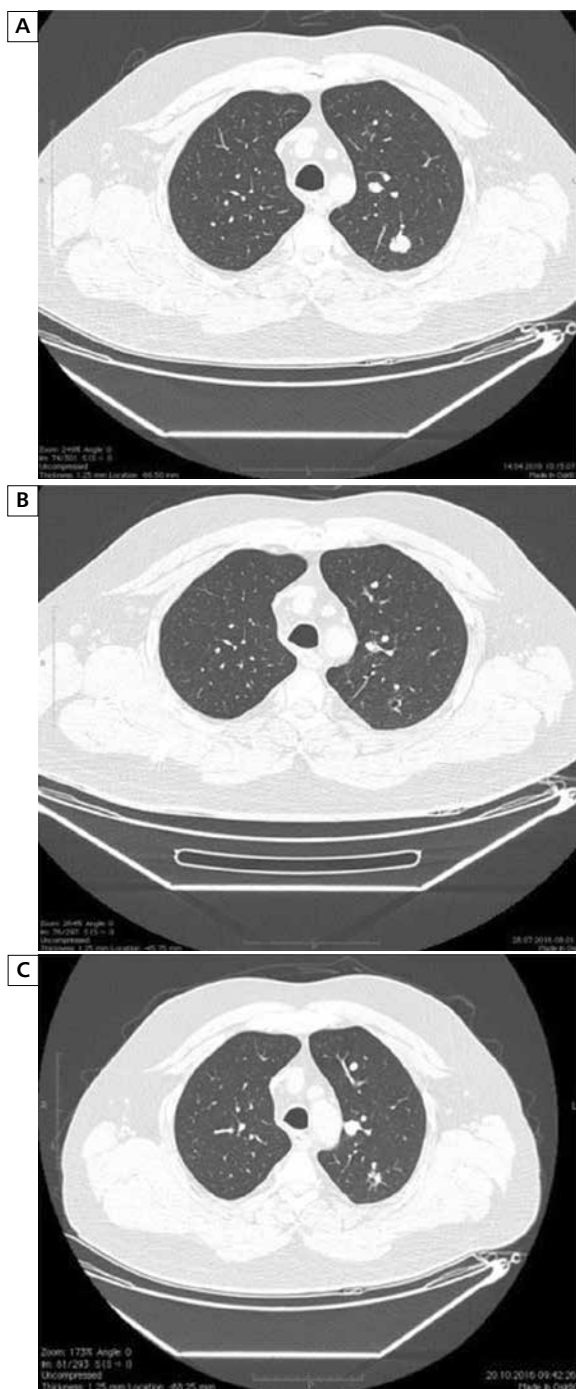
Mężczyzna w wieku 57 lat, były palacz tytoniu (15 paczkolet), w marcu 2014 roku otrzymał leczenie przeciwbólowe i przeciwzapalne z powodu bólu w prawej kończynie dolnej i w stawie biodrowym. W związku z nasilającymi się dolegliwościami bólowymi w sierpniu 2014 roku wykonano powtórne badanie RTG, które wykazało w stawie biodrowym obecność guza o wielkości 10 cm, a tomografia komputerowa (TK) zobrazowała również liczne guzki mierzalne i niemierzalne w obu płucach (stadium cT4N2M1). W październiku 2014 roku wykonano diagnostyczną segmentektomię płuca prawego w granicy tkanek zdrowych. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność raka gruczolakowego w stopniu zróżnicowania G3, a w badaniu molekularnym stwierdzono występowanie rzadkiej mutacji aktywującej (G719X) w eksonie 18 genu *EGFR*, która może warunkować wrażliwość na IKT EGFR. W październiku 2014 roku wykonano hemipelwektomię guza stawu biodrowego oraz zastosowano radioterapię miejsca pooperacyjnego. Od grudnia 2014 do sierpnia 2015 roku chory otrzymał 9 cykli terapii ukierunkowanej molekularnie przy użyciu erlotynibu w standardowej dawce, uzyskując częściową remisję. W momencie progresji możliwe było wykonanie operacji cytoredukcyjnej pod postacią segmentektomii płuca lewego (zgodnie z zaleceniami ESMO [6]). Ponowne badanie genetyczne nowego materiału pooperacyjnego wykazało oprócz pierwotnej mutacji G719X również współwystępującą rzadką substytucję E709X w eksonie 18 genu *EGFR*, której wartość predykcyjna dla terapii

IKT EGFR nie została wystarczająco zbadana (brak możliwości zastosowania ozymertynibu). Nie wykryto natomiast substytucji T790M w eksonie 20 genu *EGFR*, która warunkowałaby wrażliwość na trzecią generację IKT EGFR (ozymertynib, rocyletynib).

Od sierpnia 2015 roku chory otrzymał 4 cykle chemioterapii opartej na schemacie dwulekowym zawierającym cisplatynę i pemetreksed. Leczenie było dobrze tolerowane i doprowadziło do częściowej remisji. W listopadzie 2015 roku w kontrolnym badaniu TK zaobserwowano powiększenie obecnych wcześniej guzków w obu płucach oraz kilka nowych guzków w płacie górnym płuca lewego. Od stycznia do maja 2016 roku u chorego zastosowano ponownie erlotynib. Z racji braku zaleceń oraz programu lekowego przeznaczonego do takiego postępowania chory przez 3 miesiące finansował leczenie ze środków własnych. Ponowne zastosowanie IKT EGFR pozwoliło utrzymać stabilizację choroby, przy znacznym nasileniu efektów ubocznych (intensywna wysypka, zanokcica oraz sporadyczne biegunki). W maju 2016 roku chory został zakwalifikowany do terapii docetakselem i nintedanibem (inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR, PDGFR, FGFR). Leczenie zastosowano zgodnie z zaleceniami ESMO, ale ze względu na brak refundacji tego rodzaju postępowania w ramach programu lekowego chory ponownie sam finansował terapię. Leczenie kontynuowano przez 8 cykli (terapia podtrzymująca), obserwując częściową remisję (ryc. 1).

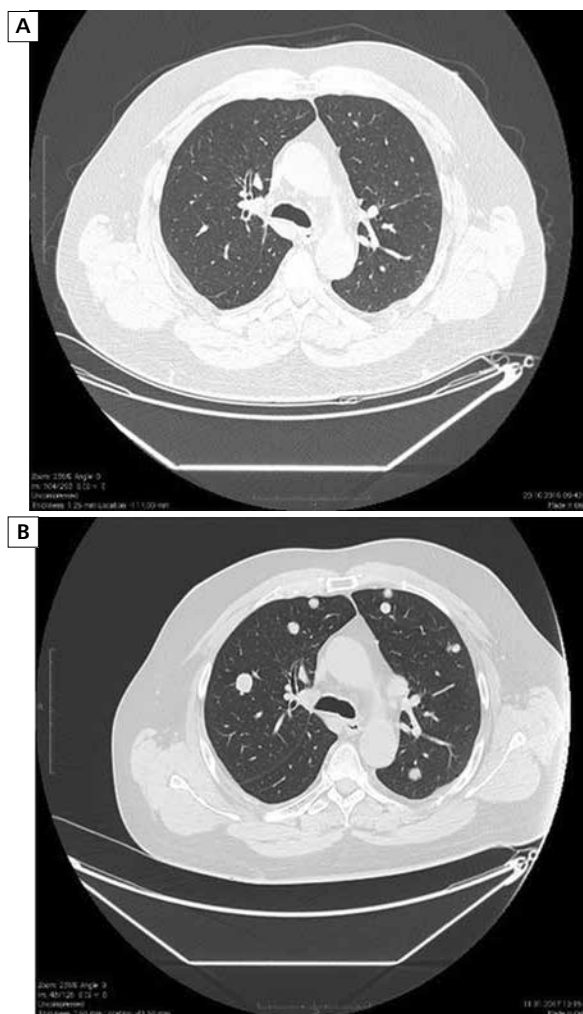
W chwili progresji (listopad 2016 roku) wykonano u chorego badanie ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych, wykazując silny odczyn immunohistochemiczny na 30% komórek nowotworowych. Od grudnia 2016 roku chory otrzymał 4 cykle immunoterapii anty-PD-1 przy użyciu niwolumabu, w trakcie której nastąpiła bardzo szybka miejscowa progresja choroby (ryc. 2) oraz wystąpiły poważne działania niepożądane terapii (stopień 3) w postaci przewlekłego zmęczenia. Zaobserwowano również obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w mózdku, płacie czołowym i ciemieniowym, które leczono radioterapią (WBRT, *whole brain radiotherapy*) w styczniu 2017 roku.

W tym momencie rozpoczęto intensywne badania molekularne w poszukiwaniu przyczyn progresji. Badanie metodą immunohistochemiczną materiału pooperacyjnego uzyskanego podczas drugiej segmentektomii (progresja po terapii erlotynibem) ujawniło obecność ekspresji nieprawidłowego białka ALK na 5% komórek nowotworowych. Badanie metodą FISH wykazało obecność rearanżacji genu *ALK* w 13% analizowanych jąder komórkowych, co było wartością dyskwalifikującą z terapii IKT ALK. Ponadto wykonano ponowne oznaczenie substytucji T790M w genie *EGFR* w wolnym krążącym DNA (cfDNA, *circulating free DNA*), które przy dobrej amplifikacji kontroli wewnętrznej wykazało obecność



Rycina 1. Monitorowanie odpowiedzi na leczenie docetaksalem i nintedanibem. **A)** tomografia komputerowa wykonana w momencie kwalifikacji chorego do terapii (kwiecień 2016); **B)** tomografia komputerowa wykonana w trakcie terapii wykazująca częściową remisję choroby (lipiec 2016); **C)** tomografia komputerowa wykazująca progresję choroby w trakcie terapii (listopad 2016)

słabej amplifikacji fragmentu genu *EGFR* zawierającego mutację T790M (chory był dwukrotnie leczony erlotyni-



Rycina 2. Monitorowanie odpowiedzi na immunoterapię (niwolumab). **A)** tomografia komputerowa wykonana w momencie kwalifikacji chorego do immunoterapii (listopad 2016); **B)** tomografia komputerowa wykazująca bardzo szybką progresję choroby z licznymi rozszanymi zmianami nowotworowymi w trakcie immunoterapii (styczeń 2017)

bem). W lutym 2017 roku chorego zakwalifikowano do leczenia ozymertynibem (IKT EGFR trzeciej generacji selektywny w stosunku do mutacji T790M genu *EGFR*), który był dostępny w Polsce w programie poszerzonego dostępu do tego rodzaju leczenia. Terapię kontynuowane przez 2 cykle, była dobrze tolerowana (głównym efektem ubocznym było pęknięcie skóry na palcach dłoni), jednak w kontrolnej TK stwierdzono progresję w obrębie guza pierwotnego i zmian przerzutowych w obu płucach. Chory jest nadal leczony poza ośrodkiem autorów z własnych funduszy dzięki zaangażowaniu jego rodziny. W chwili obecnej podjął próbę terapii przy użyciu afatynibu i cetuksymabu.

Dyskusja

U opisywanego chorego w materiale pooperacyjnym (segmentektomia wykonana w celach diagnostycznych) wykryto obecność rzadkiej mutacji aktywującej genu *EGFR* (substytucja G719X w eksonie 18) i w pierwszej linii leczenia zastosowano erlotynib, co doprowadziło do 8-miesięcznej odpowiedzi na leczenie, a następnie stabilizacji choroby. Do tej pory Yang i wsp. wykazali, że zastosowanie IKT *EGFR* w grupie genetycznie dobranych chorych prowadzi do wydłużenia PFS oraz OS, niezależnie od rodzaju wykrytej mutacji aktywującej w genie *EGFR* [7]. Jednak tylko nieliczne prace dotyczyły znaczenia predykcyjnego rzadkich mutacji w genie *EGFR* [8–10]. Yatabe i wsp. oraz Sharma i wsp. jako pierwsi postulowali rozszerzenie rutynowego profilu diagnostycznego o rzadkie mutacje w genie *EGFR* [8, 9]. Dwa lata później Beau-Faller i wsp. potwierdzili skuteczność IKT *EGFR* w grupie 50 chorych z rzadkimi mutacjami w eksonach 18 i 20 genu *EGFR*, podkreślając jednak, że odpowiedź na leczenie spersonalizowane u takich chorych może być krótsza i bardziej nieprzewidywalna niż u chorych z częstymi mutacjami aktywującymi. Beau-Faller i wsp. obliczyli medianę PFS dla chorych z rzadkimi mutacjami *EGFR* wynoszącą 3 miesiące. Za skrócenie mediany PFS u osób z rzadkimi mutacjami w stosunku do pacjentów z częstymi mutacjami genu *EGFR* odpowiedzialne było włączenie do obserwacji chorych z insercjami w eksonie 20, którzy stosunkowo rzadko odpowiadali na leczenie IKT *EGFR*. Autorzy cytowanej pracy potwierdzają natomiast możliwość wystąpienia odpowiedzi na leczenie IKT *EGFR* u ponad 50% chorych z substytucją G719X, u których mediana PFS przekracza pół roku [10].

Zabieg operacyjny jest podstawową metodą leczenia u chorych na NDRP w I i II stopniu zaawansowania oraz u niektórych chorych w stopniu IIIA. Leczenie chirurgiczne można również zastosować u chorych w IV stopniu zaawansowania, ale jedynie w przypadkach, gdy możliwa jest radykalna resekcja guza pierwotnego oraz zmian przerzutowych [11]. Od niedawna zabieg operacyjny o charakterze cytoredukcyjnym jest rekomendowany u wybranych chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV, u których odnotowano spektakularny efekt terapii systemowych [6]. W opisywanym przypadku wykonano segmentektomię płuca po skutecznej terapii erlotynibem, w wyniku której uzyskano zmniejszenie wielkości guza pierwotnego. Jednak w sytuacji obecności innych zmian mierzalnych według kryteriów RECIST 1.1 podjęto decyzję o zastosowaniu chemioterapii dwulekowej wkrótce po zabiegu cytoredukcyjnym. Postępowanie to było zgodne z europejskimi zaleceniami dotyczącymi leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, u których wystąpiła progresja po terapii IKT *EGFR* bez wykrytej mutacji T790M w genie *EGFR* (niewrażliwych na

działanie inhibitorów IKT *EGFR* trzeciej generacji). W takiej sytuacji najwięcej korzyści przynosi zastosowanie dwulekowej chemioterapii z użyciem związków platyny i pemetreksedu [6, 13].

Zgodnie z przyjętymi rekomendacjami oraz statusem refundacyjnym w Polsce u chorych na NDRP po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związku platyny w następnej linii leczenia może być stosowany docetaksel w monoterapii [14]. Jednak ze względu na wyraźne życzenie chorego w trzeciej linii leczenia zastosowano ponownie erlotynib. Postępowanie to pozwoliło utrzymać 4-miesięczną stabilizację choroby. Niektórzy autorzy sugerują, że takie postępowanie jest słuszne, wykazując, że leczenie cytoredukcyjne z wykorzystaniem zabiegu operacyjnego i chemioterapii opartej na związkach platyny może ponownie uwrażliwić chorego na działanie IKT *EGFR*. Hata i wsp. wykazali, że chorzy z aktywującymi mutacjami *EGFR*, u których zastosowano IKT *EGFR*, a w momencie progresji chemioterapię, by potem powrócić do terapii IKT *EGFR*, cechowali się istotnie dłuższą medianą przeżycia całkowitego (22,6 miesiąca) w stosunku do pacjentów, u których nie podano ponownie IKT *EGFR* (10,4 miesiąca) [15]. W badaniu IMPRESS (*International Multicentre PREvalence Study on Sepsis*) odnotowano znamienne dłuższy czas życia chorych z aktywującymi mutacjami w genie *EGFR* leczonych w I linii gefitynibem, jeżeli w momencie progresji terapia IKT *EGFR* była kontynuowana w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z sytuacją, w której zupełnie zrezygnowano z terapii IKT *EGFR* [16]. Z badania ASPIRATION (*Asian Pacific trial of Tarceva as first-line in EGFR mutation*) płyną wnioski, że kontynuacja terapii IKT *EGFR* u chorych po progresji radiologicznej po I linii terapii IKT *EGFR* może opóźnić moment progresji klinicznej, zabezpieczyć chorych przed dramatycznym postępem choroby (*disease flair*), a nawet wydłużyć czas ich życia [16]. W badaniu FASACT-2 (*Intercalated Combination of Chemotherapy and Erlotinib for Patients with Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Cancer*) naprzemienne stosowanie erlotynibu i chemioterapii (*intercalated combination of chemotherapy and erlotinib*) umożliwiło znamienne wydłużenie mediany PFS i OS w porównaniu z samą chemioterapią [17].

W IV linii leczenia opisywany chory otrzymał docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem — inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów dla VEGF, PDGF oraz FGF. Skuteczność takiego postępowania została wykazana w badaniu klinicznym trzeciej fazy LUME-Lung 1 (*Nintedanib Plus Docetaxel vs. Placebo Plus Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer After First-Line Chemotherapy Failure*), w którym Reck i wsp. zaobserwowali istotne wydłużenie mediany PFS (3,4 miesiąca vs. 2,7 miesiąca) oraz OS u chorych na NDRP poddanych terapii skojarzonej w porównaniu z chorymi otrzymującymi monoterapię docetakselem. Najwięk-

szą różnicę w skuteczności docetakselu i nintedanibu w stosunku do samego docetakselu zaobserwowano u chorych na raka gruczołowego, u których dochodziło do szybkiej progresji po chemioterapii I linii [18, 19]. Na podstawie wyników cytowanego badania skojarzona terapia docetakselom i nintedanibem jest rekomendowana przez ESMO u chorych na raka gruczołowego, u których występuje progresja po chemioterapii I linii [6]. Autorzy niniejszego opisu przypadku sugerują, że terapia docetakselom i nintedanibem może być skuteczna także w kolejnych liniach leczenia u chorych na raka gruczołowego z rzadkimi mutacjami genu *EGFR*, którzy wcześniej byli z powodzeniem leczeni nie tylko chemioterapią, ale także IKT *EGFR* (ryc. 1).

W ostatnim czasie obiecujące są obserwacje dotyczące skuteczności u chorych na różne typy nowotworów immunoterapii z zastosowaniem przeciwciał ukierunkowanych na immunologiczne punkty kontroli. U chorych na zaawansowanego NDRP, niezależnie od typu histologicznego nowotworu, wykazano efektywność terapii II linii przy użyciu przeciwciał anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) lub anty-PD-L1 (atezolizumab) [20–22]. We wszystkich badaniach klinicznych wykazano, że u chorych na raka gruczołowego istnieje związek między ekspresją PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych a skutecznością przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1 [23]. Jednak obecność ekspresji PD-L1 wydaje się niedoskonałym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii. Dobrymi czynnikami predykcyjnymi mogą być również obecność nacieków z komórek CD8+ w obrębie guza, wysoka ekspresja genów odpowiedzialnych za intensywność odpowiedzi immunologicznej oraz — przede wszystkim — duża liczba mutacji w komórkach nowotworowych (*tumor mutation burden*). W opisywanym przypadku badanie immunohistochemiczne wykazało silną ekspresję receptora PD-L1 na komórkach nowotworowych, jednak zastosowanie niwolumabu nie przyniosło oczekiwanego efektu. W ciągu 2 miesięcy terapii pojawiły się nowe, liczne, rozsiane zmiany w obu płucach (ryc. 2). Przyczyną braku wrażliwości chorego na terapię należy upatrywać prawdopodobnie w obecności mutacji „kierującej” tylko w jednym genie (mutacje w genie *EGFR* rzadko współlistnieją z innymi mutacjami), co jest związane z pojawieniem się tylko nielicznych antygenów swoistych nowotworowo i słabą reaktywnością układu immunologicznego. Te obserwacje znajdują swoje potwierdzenie w badaniach klinicznych, w których udowodniono, że chorzy z mutacją w genie *EGFR* zazwyczaj nie odnoszą korzyści z immunoterapii [20–22].

Za główną przyczynę oporności komórek NDRP na pierwszą generację IKT *EGFR* uznaje się selekcję klonu komórek nowotworowych z substytucją T790M w eksonie 20 genu *EGFR*. Mutacja ta warunkuje również wrażliwość na IKT *EGFR* trzeciej generacji (ozymertynib, rocyletynib), dlatego jej wykrycie ma istotną wartość

predykcijną [4, 5, 12]. Niestety w opisywanym przypadku początkowo nie stwierdzono obecności mutacji T790M w materiale pochodzącym z operacji cytoredukcyjnej. Badanie to wykazało natomiast pojawienie się klonu komórek nowotworowych z inną rzadką mutacją — substytucją E709X w eksonie 18 genu *EGFR*, która dotychczas nie ma udowodnionego znaczenia predykcyjnego dla terapii IKT *EGFR* [8, 11]. W momencie progresji w trakcie terapii niwolumabem podjęto kolejną próbę badania mutacji T790M (w międzyczasie chory powtórnie otrzymywał erlotynib), którą tym razem wykryto w cfDNA. Równolegle w materiale z segmentektomii cytoredukcyjnej wykonano badanie rearanżacji genu *ALK*, potwierdzając jej obecność w 13% jąder komórek nowotworowych. Można wnioskować, że wielokrotne i bardzo złożone leczenie opisywanego chorego wygenerowało znaczną heterogenność guza, objawiającą się wystąpieniem klonów komórek nowotworowych z trzema różnymi mutacjami genu *EGFR* oraz z rearanżacją *ALK*. Mimo takiej hipotezy podjęto próbę terapii ozymertynibem. Niestety ta ostatnia próba leczenia zakończyła się niepowodzeniem pod postacią progresji zmian w obu płucach oraz pojawienia się płynu w jamie opłucnej [23, 24].

Podsumowanie

Monitorowanie czynników genetycznych i molekularnych w trakcie terapii może umożliwić chorym na gruczolakoraka płuca kwalifikację do licznych linii leczenia opartych na terapiach ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii. Jednak obecność zmienności molekularnej indukowanej leczeniem może być główną przyczyną niepowodzenia terapii spersonalizowanej. Niezależnie od dobrego stanu ogólnego i stosunkowo dobrej tolerancji leczenia uporczywość kontynuowania terapii mimo braku dłuższej stabilizacji choroby pozostaje dyskusyjna. Uporczywość leczenia, która w tym przypadku była związana z działalnością rodziny chorego, wymagała licznych hospitalizacji i skracała czas wolny od leczenia, co w znaczący sposób obniżało jakość życia chorego.

Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, et al. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(1): 5–29, doi: 10.3322/caac.21254, indexed in Pubmed: 25559415.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów: Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34) 2010. <http://onkologia.org/pl/> (23.03.2017).
3. Luo L, Hu Q, Jiang Jx, et al. Comparing single-agent with doublet chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with performance status 2: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015; 11(3): 253–261, doi: 10.1111/ajco.12359, indexed in Pubmed: 25866140.
4. Gadgeel SM, Gadgeel SM, Bepler G, et al. Parameters for individualizing systemic therapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Updat*.

- 2010; 13(6): 196–204, doi: [10.1016/j.drug.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.10.001), indexed in Pubmed: [21051275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051275/).
5. Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(4): 658–669, doi: [10.1007/s11864-014-0305-5](https://doi.org/10.1007/s11864-014-0305-5), indexed in Pubmed: [25096781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096781/).
 6. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer — ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v1–v27.
 7. Yang JCH, 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. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: [25589191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589191/).
 8. Yatabe Y, Pao W, Jett JR. Encouragement to submit data of clinical response to EGFR-TKIs in patients with uncommon EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(5): 775–776, doi: [10.1097/JTO.0b013e318251980b](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318251980b), indexed in Pubmed: [22722783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722783/).
 9. Sharma A, Tan TH, Cheetham G, et al. Rare and novel epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer and lack of clinical response to gefitinib in two cases. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(5): 941–942, doi: [10.1097/JTO.0b013e31825134ac](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31825134ac), indexed in Pubmed: [22722798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22722798/).
 10. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol*. 2014; 25(1): 126–131, doi: [10.1093/annonc/mdt418](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt418), indexed in Pubmed: [24285021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24285021/).
 11. De Waele M, Van Schil P. Limited resections in high-risk patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(4): 309–313, doi: [10.1097/MCP.000000000000179](https://doi.org/10.1097/MCP.000000000000179), indexed in Pubmed: [26016575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016575/).
 12. Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 34, doi: [10.1186/s13045-016-0268-z](https://doi.org/10.1186/s13045-016-0268-z), indexed in Pubmed: [27071706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071706/).
 13. Park S, Keam B, Kim SH, et al. Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat*. 2015; 47(4): 630–637, doi: [10.4143/crt.2014.244](https://doi.org/10.4143/crt.2014.244), indexed in Pubmed: [25687850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687850/).
 14. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*; 2002(Suppl 2): S23–28.
 15. Hata A, Katakami N, Yoshioka HI, et al. Yoshioka H. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to EGFR-TKI: comparison between T790M mutation-positive and -negative populations. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (suppl): abstr; 7528.
 16. Wu WS, Chen YM. Re-Treatment with EGFR-TKIs in NSCLC Patients Who Developed Acquired Resistance. *J Pers Med*. 2014; 4(3): 297–310, doi: [10.3390/jpm4030297](https://doi.org/10.3390/jpm4030297), indexed in Pubmed: [25563355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25563355/).
 17. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. 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(8): 777–786, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70254-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70254-7), indexed in Pubmed: [23782814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782814/).
 18. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2): 143–155, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2), indexed in Pubmed: [24411639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411639/).
 19. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, et al. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 13, doi: [10.3389/fmed.2017.00013](https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00013), indexed in Pubmed: [28293555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293555/).
 20. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(18_suppl): LBA109–LBA109, doi: [10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba109](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba109).
 21. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
 22. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
 23. Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 101: 75–85, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.007), indexed in Pubmed: [26969107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969107/).
 24. Yang JH, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*. 2017; 35(12): 1288–1296, doi: [10.1200/jco.2016.70.3223](https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.3223), indexed in Pubmed: [28221867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28221867/).
 25. Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, et al. Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Science*. 2016; 107(2): 162–167, doi: [10.1111/cas.12847](https://doi.org/10.1111/cas.12847), indexed in Pubmed: [26577492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577492/).